

Studien zur Sorangiolid A Totalsynthese

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

Doktorin der Naturwissenschaften
Dr. rer. nat.

genehmigte Dissertation
von

Magalie Nadège Elodie Géraldy,
Master, Diplôme d'Ingénieur (Frankreich)

geboren am 24.12.1986 in Châlons-en-Champagne, Frankreich

Hannover

2015

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 2010 bis Oktober 2014 unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Markus Kalesse am Institut für Organische Chemie der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover durchgeführt.

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und die benutzten Hilfsmittel und Quellen sowie Kooperationspartner vollständig angegeben habe.

Diese Disputation wurde weder zuvor veröffentlicht oder als Masterarbeit, Diplomarbeit oder andere Prüfungsleistung verwendet, noch an einer anderen Fakultät eingereicht.

Referent: Prof. Dr. Markus Kalesse

Korreferent: Prof. Dr. Andreas Kirschning

Tag der Promotion: 15. April 2015

"La synthèse du monde peut se résumer en ces deux mots : oui et non."

Pierre Dac

(* 15. August 1893 in Châlons-sur-Marne als André Isaac; † 9. Februar 1975 in Paris)

à Bi & Pat

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier mon directeur de thèse, Prof. Dr. Markus KALESE, de m'avoir accueillie au sein de son groupe de recherche, à l'Institut de Chimie Organique de la *Leibniz Universität* d'Hanovre, et de m'avoir confiée l'étude de la synthèse totale de la Sorangiolid A. Je le remercie également pour ses conseils, ses idées et pour m'avoir laissée une appréciable liberté dans l'organisation et l'accomplissement de mon travail.

Mes remerciements vont également à mon co-rapporteur de thèse, le Prof. Dr. Andreas KIRSCHNING, pour ses cours magistraux (Biogenèse des composés naturels et polycétides ; Stéréocontrôle en Chimie Organique), ainsi que pour ses remarques pertinentes et ses conseils avisés.

Je remercie le Prof. Dr. Carla VOGT d'avoir accepté d'être le troisième examinateur de cette thèse, ainsi que d'avoir contribué par ses suggestions à améliorer la qualité de ce mémoire.

Je suis également reconnaissante au Dr. Evgeny PRUSOV de m'avoir accueillie de juin à septembre 2011 dans son groupe de recherche au HZI (*Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung*), et d'avoir par la suite continué à me guider, à me conseiller et à m'apporter une aide précieuse au cours de l'étude de cette synthèse totale.

Je suis tout aussi reconnaissante au Dr. Tanja GAICH pour son soutien, ses encouragements, ses conseils stimulants, ainsi que ses cours magistraux (Chimie des hétérocycles ; Synthèse de composés naturels).

Je tiens aussi à mentionner le plaisir que j'ai eu à travailler avec mon groupe de recherche et en particulier avec mes collègues de laboratoire : Thomas TAUTZ, Gerrit SYMKENBERG et Dr. Hai-Hua LU. Merci pour le soutien, les suggestions et les contributions en cas de problèmes, les discussions variées en séminaires, mais également en salle de repos, les barbecues, les soirées,...

Pour la bonne ambiance, je dois remercier Thomas TAUTZ, pour ces goûts musicaux proches des miens et le Prof. Dr. Mike BOYSEN pour l'organisation régulière de ses soirées animées. Un grand merci revient à Bettina WERNER, avec qui j'ai eu le plaisir de partager de nombreuses sorties, soirées cinématographiques et culinaires, et voyages (Vienne, Paris...).

L'accomplissement de cette thèse n'aurait pu être entier sans le travail et le support technique des départements analytiques, du magasin des produits chimiques et du secrétariat. Pour les mesures de spectres RMN, je remercie les Dr. Jörg FOHRER et Dr. Edgar HOFER, ainsi que Monika RETTSTADT et Dagmar KÖRTJE. Pour les mesures de spectres de masses, je remercie Dr. Gerald DRÄGER, Roswitha REICHEL et Anne SCHULZ. Pour les commandes et l'approvisionnement en produits chimiques, je remercie Mihail ASTRATOV et Jürgen FISCHER. Enfin, je remercie nos secrétaires Monika GRIESE, Kristina STRUCKMEIER et Christine BARTETZKO.

Un merci tout particulier revient aux Dr. Jörg FOHRER, Dr. Evgeny PRUSOV, à Thomas TAUTZ, Bettina WERNER, Lisa GERSTMANN, Daniel KÖNNING, Andreas BÖHM, Dominik GÖPPERT, Beate BONNSCH et Stefan SCHMITZ qui ont eu le courage et le plaisir de relire et corriger ce mémoire.

Je remercie chaleureusement ma famille, Martine & Patrick GÉRALDY, Jörg et Grizoux, ainsi que mes amis, le Dr. Samir DAHBI, Juliette GOUJARD, Sophie HURTE, Stefan SCHMITZ et Fabien COUDRAY pour leurs encouragements et leur soutien moral qui m'ont permis de travailler dans les meilleures conditions.

Enfin, ces remerciements ne seraient pas complets sans mentionner l'aide financière de la DAAD (*Deutscher Akademischer Austausch Dienst*) qui m'a accordée une bourse de longue durée d'octobre 2010 à août 2013, ainsi que le financement de la Leibniz Universität qui m'a été accordé de septembre 2013 à octobre 2014.

Danksagung

Ich möchte mich vor allem bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Markus KALESSE bedanken, mich in seine Forschungsgruppe am Institut für Organische Chemie der Leibniz Universität Hannover aufgenommen zu haben, für seine engagierte Betreuung und seine Ratschläge. Das Doktorarbeitsthema, das er mir vorgeschlagen hat, hat mich vier Jahre lang begeistert.

Herrn Prof. Dr. Andreas KIRSCHNING danke ich für die Übernahme des Korreferats. Prof. Dr. Carla VOGT danke ich dafür, dass sie mir als Drittprüfer zur Verfügung stand.

Bei Dr. Evgeny PRUSOV bedanke ich mich für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe am HZI (*Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung*) in Braunschweig von Juni bis September 2011, die erfolgreiche Zusammenarbeit an meiner Totalsynthese und die Reinigung des Sorangiolids A.

Meinen Laborkollegen Thomas TAUTZ, Gerrit SYMKENBERG und Dr. Hai-Hua LU gilt mein Dank für die stetig freundliche und musikalische Arbeitsatmosphäre. Ferner möchte ich den jetzigen und ehemaligen Mitarbeitern des Arbeitskreises von Prof. Dr. KALESSE für das angenehme Arbeitsklima, die gute Zusammenarbeit und die schöne Zeit außerhalb des Labors danken.

Weiterhin darf ich mich bei allen Mitgliedern der spektroskopischen Abteilung für das Engagement und die Hilfe bedanken, insbesondere bei Dr. Jörg FOHRER, Dr. Edgar HOFER, Monika RETTSTADT und Dagmar KÖRTJE.

Dr. Gerald Dräger danke ich für seine ständige Diskussionsbereitschaft und Hilfen im Zusammenhang mit der HPLC und Massenspektrometrie. Ich danke auch Roswitha REICHEL und Anne SCHULZ für die regelmäßigen Messungen.

Für die organisatorische Unterstützung gilt mein Dank Monika GRIESE, Kristina STRUCKMEIER und Christine BARTETZKO. Ich bedanke mich auch bei Mihail ASTRATOV und Jürgen FISCHER für Chemikalienbestellungen.

Dr. Jörg FOHRER, Dr. Evgeny PRUSOV, Thomas TAUTZ, Bettina WERNER, Lisa GERSTMANN, Daniel KÖNNING, Andreas BÖHM, Dominik GÖPPERT, Beate BONNSCH und Stefan SCHMITZ danke ich für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Dem DAAD (*Deutscher Akademischer Austausch Dienst*) danke ich für die finanzielle Unterstützung durch ein Promotionsstipendium von Oktober 2010 bis August 2013. Ich danke auch der Leibniz Universität Hannover für die Übernahme der finanziellen Unterstützung von September 2013 bis Oktober 2014.

Ganz besonders danke ich meiner Familie, Martine & Patrick GÉRALDY und Grizoux, meinen Freunden, Dr. Samir DAHBI, Juliette GOUJARD, Sophie HURTE, Stefan SCHMITZ und Fabien COUDRAY, ohne deren Unterstützung mein Studium nicht möglich gewesen wäre, sowie meinem Freund Jörg, der viel Verständnis für meine Arbeit aufgebracht hat.



Kurzfassung

Diese Arbeit befasst sich mit der herausfordernden Totalsynthese des Sorangiolids A (**1**). Diese 18-gliedrige makrozyklische Lactoncarbonsäure wurde 1995 von Höfle und Mitarbeitern aus dem Myxobakterium *Sorangium cellulosum* (So ce12) isoliert. Neben dem Sorangiolid A wurde auch Sorangiolid B gefunden. Die beiden Naturstoffe unterscheiden sich ausschließlich in der Hydroxylgruppe der Seitenkette.

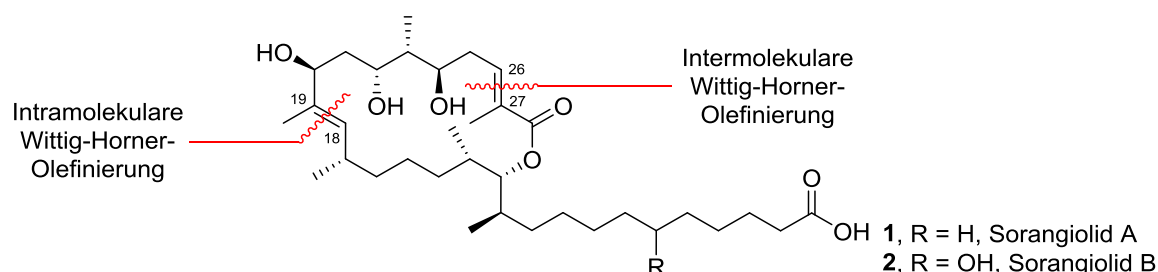


Abbildung 1: Die Naturprodukte Sorangiolid A (**1**) und Sorangiolid B (**2**) und retrosynthetische Darstellung des Sorangiolids A (**1**) mit einer Makrozyklisierung durch eine Wittig-Horner-Reaktion.

Die Verbindung kann in ein Nord- und Südfragment zerlegt werden. Die beiden *trans*-Doppelbindungen könnten durch zwei sukzessive Wittig-Horner-Olefinierungen zwischen dem Nord- und Süd-Fragment aufgebaut werden. Das Nord-Fragment wurde aus 1,3-Propandiol mittels einer Evans-Aldol-Reaktion, einer Evans-Saksena-Reduktion, einer Phosphonat-Addition und einer Ozonolyse als Schlüsselschritte synthetisiert. Dieses Fragment wurde in 23% Ausbeute über zwölf Stufen erhalten. Parallel wurde das Süd-Fragment aus Dodecan-1,12-diol mittels einer Evans-asymmetrischen Methylierung, einer *anti-anti*-Marshall-Reaktion, einer Suzuki-Miyaura-Kupplung und einer Veresterung als Schlüsselschritte synthetisiert. Dieses Fragment wurde in 5% Ausbeute über zwölf Stufen erhalten. Beide Fragmente wurden mit einer Wittig-Horner-Olefinierung in C26-C27 verbunden. Vergeblich wurde versucht, das Macrolacton in einer Wittig-Horner-Olefinierung in C18-C19 zu zyklisieren. Folglich wurde entschieden, die beiden Fragmente in einer Wittig-Horner-Olefinierung in C18-C19 miteinander zu verbinden und die Zyklisierung über eine Metathese-Reaktion in C26-C27 durchzuführen.

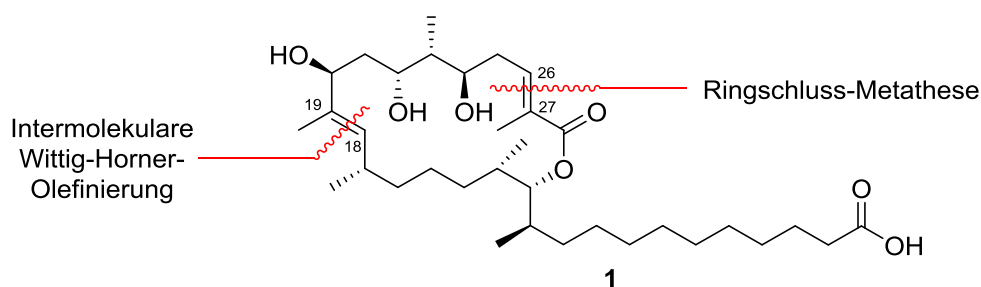


Abbildung 2: Retrosynthetische Darstellung des Sorangiolids A (**1**) mit einer Makrozyklisierung durch eine Ringschluss-Metathese.

Das veränderte Nord-Fragment wurde in Form eines Ketophosphonats in 28% Ausbeute über elf Stufen synthetisiert. Das neue Süd-Fragment wurde mit einer zusätzlichen Wittig-Horner-Olefinierung in 13% Ausbeute über 16 Stufen synthetisiert. Die modifizierten Fragmente wurden in einer HWE-Olefinierung gekuppelt und anschließend das Macrolacton über eine Ringschluss-Metathese zyklisiert. Nach einer Zhao-Anelli-Oxidation und der Schutzgruppenabspaltung wurde Sorangiolid A (**1**) erhalten.

Schlagwörter: Totalsynthese, Naturstoffe, Myxobakterium, Sorangiolid, Marshall Reaktion, Suzuki Kreuzkupplung

Abstract

Sorangiolid A and B were isolated from the myxobacteria *Sorangium cellulosum* (So ce12) by Höfle and coworkers in 1995. Isolation, structure elucidation and antibiotic activity against Gram-positive bacteria of the 18-membered macrolactones are published. The total synthesis of sorangiolid A (**1**) is the challenging task of this work. Retrosynthetically the molecule can be divided into two parts, a northern and a southern fragment, which can be joined via the two *trans*-double bonds in the final steps using Wittig-Horner olefinations.

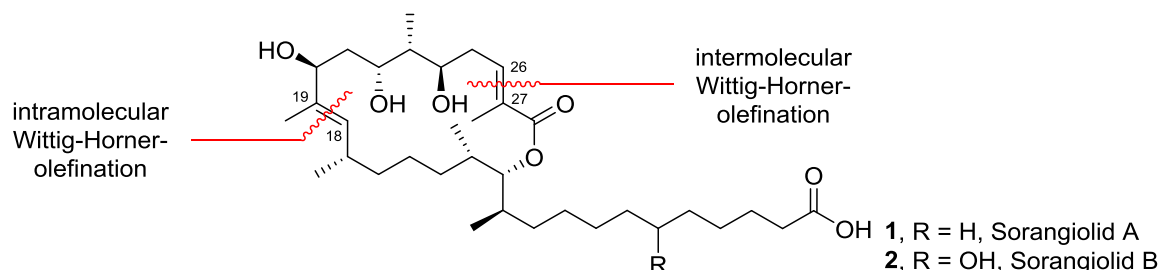


Figure 1: Natural products sorangiolid A (**1**) and sorangiolid B (**2**) and first sorangiolid A (**1**) retrosynthesis with successive Wittig-Horner-olefinations in C26-C27 and then C18-C19.

The northern fragment was synthesized from 1,3-propanediol with an Evans-aldol-reaction, a 1,3-*anti*-Evans-Saksena-reduction, a phosphonate addition and an ozonolysis as key steps. This fragment was obtained with 23% yield over twelve steps. In parallel, the southern fragment was synthesized from dodecane-1,12-diol with an Evans asymmetric methylation, an *anti-anti*-Marshall-reaction, a Suzuki-Miyaura-coupling and an esterification as key steps. This fragment was obtained with 5% over twelve steps. Afterwards both fragments were coupled with a Wittig-Horner-olefination in C26-C27. As the cyclization with a Wittig-Horner-olefination in C18-C19 did not happen, the northern and southern fragments had to be coupled via a Wittig-Horner-olefination in C18-C19 followed by a ring-closing-metathesis in C26-C27.

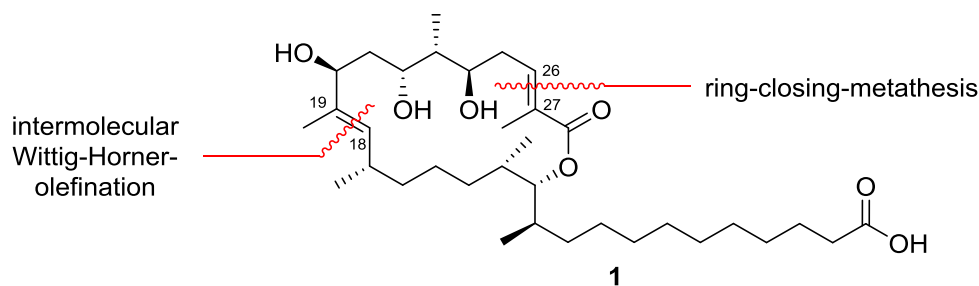


Figure 2: Second sorangiolid A (**1**) retrosynthesis with Wittig-Horner-olefinations in C18-C19 and ring-closing-metathesis in C26-C27.

The new northern fragment was obtained by the oxidation to the ketophosphonate with 28% yield over eleven steps. The new southern fragment was obtained by an additional olefination with 13% yield over sixteen steps. These new fragments were coupled in a Wittig-Horner-olefination in C18-C19. Afterwards the structure was submitted to a ring-closing-metathesis. Finally the carboxylic acid moiety was obtained with a Zhao-Anelli-oxidation and sorangiolid A (**1**) was completely synthesized after full deprotection.

Key words: total synthesis, natural products, myxobacteria, sorangiolid, Marshall reaction, Suzuki cross-coupling

Résumé

Les Sorangiolid A et B ont été isolées de la myxobactérie *Sorangium cellulosum* (So ce12) en 1995 à Brunswick par le Dr. Höfle et son groupe. La méthode d'isolation, la détermination de la structure chimique et l'activité biologique de ces molécules sur les bactéries à Gram-positif ont publiées. La synthèse totale de la Sorangiolid A (**1**), nouvelle macrolactone à 18 chaînons comportant huit centres asymétriques, une chaîne aliphatique à neuf carbones, et deux doubles liaisons trisubstituées de configuration (*E*), est le dessein ambitieux de cette thèse. D'un point de vue rétrosynthétique, ces deux doubles liaisons pourraient être formées successivement par l'intermédiaire de réactions d'oléfination de Wittig-Horner en fin de synthèse entre les fragments nord et sud.

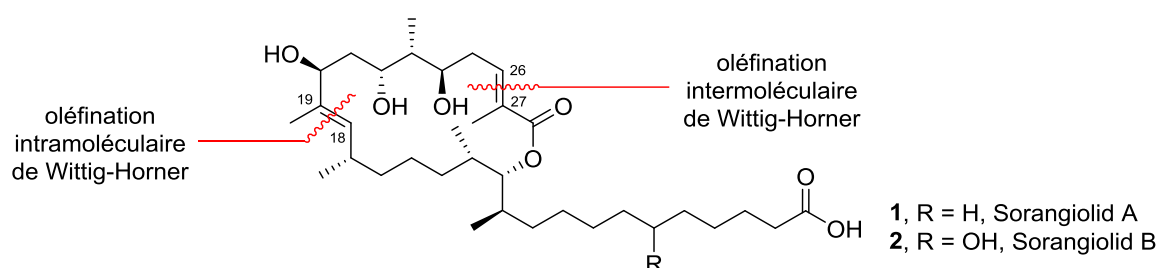


Figure 3: Structures des Sorangiolid A (**1**) et Sorangiolid B (**2**) et rétrosynthèse de la Sorangiolid A (**1**) avec oléfinations de Wittig-Horner successives en C26-C27 puis en C18-C19.

Le fragment nord a été synthétisé à partir du 1,3-propanediol, avec pour étapes clés une réaction aldol *syn*-sélective d'Evans, une réduction d'Evans-Saksena, l'addition d'un phosphonate et une ozonolyse, avec 23% de rendement sur douze étapes. Parallèlement, le fragment sud a été synthétisé à partir du dodécane-1,12-diol, par l'intermédiaire d'une méthylation asymétrique d'Evans, une réaction *anti-anti* de Marshall, un couplage de Suzuki-Miyaura et une estérification, avec 5% de rendement sur douze étapes. Les deux fragments ont été couplés par une oléfination entre C26 et C27. La cyclisation de la structure par l'intermédiaire d'une oléfination en C18-C19 ayant échoué, la rétrosynthèse a dû être modifiée pour que les fragments nord et sud soient couplés par une oléfination en C18-C19, puis la macrolactone cyclisée par une métathèse intramoléculaire.

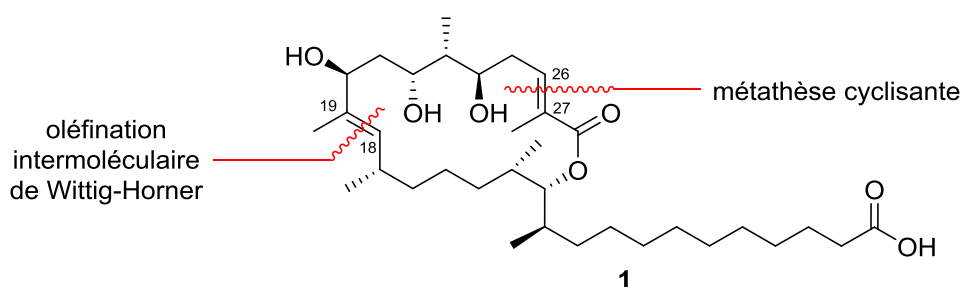


Figure 4: Rétrosynthèse de la Sorangiolid A (**1**) avec oléfinations de Wittig-Horner en C18-C19 et métathèse cyclisante en C26-C27.

Le nouveau fragment nord a été obtenu par une oxydation supplémentaire en onze étapes avec 28% de rendement et le nouveau fragment sud par une oléfination supplémentaire en seize étapes avec 13% de rendement. Les nouveaux fragments ont été couplés par une oléfination de Wittig-Horner entre C18 et C19 et la macrolactone a été cyclisée par une métathèse. Enfin, la Sorangiolid A (**1**) a été obtenue après une oxydation de Zhao-Anelli, la déprotection complète des fonctions hydroxyles et une purification par HPLC.

Mot-clefs: synthèse totale, produits naturels, myxobactérie, Sorangiolid, réaction de Marshall, couplage intermoléculaire de Suzuki

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	11
ALLGEMEINE VORBEMERKUNGEN	12
1 EINLEITUNG	13
1.1 MYXOBAKTERIEN, ANTIBAKTERIELLE NATURSTOFFE, NATURSTOFFISOLIERUNG UND SYNTHESE.....	13
1.1.1 <i>Entdeckung der Myxobakterien</i>	13
1.1.2 <i>Sorangium cellulosum</i>	15
1.1.3 <i>Antibakterielle Naturstoffe und Wirkstoffe</i>	16
1.1.4 <i>Isolierung von Naturstoffen aus S. cellulosum und Naturstoffsynthese</i>	17
1.2 SORANGIOLID A: ISOLIERUNG UND STRUKTURAUFKLÄRUNG	19
1.3 HYPOTHETISCHER BIOSYNTHESEWEG VON SORANGIOLID A	20
1.4 PROBLEMSTELLUNG UND STAND DER FORSCHUNG	21
2 RETROSYNTHETISCHE DARSTELLUNG VON SORANGIOLID A	24
3 SYNTHETISCHE DARSTELLUNG DES NORD-FRAGMENTS.....	26
3.1 ERSTE ROUTE MIT EVANS-ALDOL UND CLAISEN-ZYKLISIERUNG ALS SCHLÜSSELSCHRITTE	26
3.1.1 <i>Einführung einer Schutzgruppe (TBS) und Evans-Aldol-Reaktion</i>	26
3.1.2 <i>Acylierung und Claisen-Reaktion</i>	27
3.1.3 <i>Asymmetrische Reduktion</i>	28
3.1.4 <i>Öffnung des Lactons</i>	29
3.2 ZWEITE ROUTE MIT GRIGNARD-REAKTION UND EVANS-SAKSANA-REDUKTION ALS SCHLÜSSELSCHRITTE.....	30
3.2.1 <i>Weinrebamid-Bildung und Grignard-Reaktion</i>	30
3.2.2 <i>Evans-Saksana-1,3-anti-Reduktion und Acetonid-Methode</i>	33
3.2.3 <i>Schutzgruppen Differenzierung</i>	34
3.2.4 <i>Bildung des Hydroxyphosphonats</i>	35
3.3 Dritte Route und Optimierung der Synthese	35
3.3.1 <i>Einführung einer TBDPS-Schutzgruppe und Evans-Aldol-Reaktion</i>	36
3.3.2 <i>Weinrebamid-Bildung und Grignard-Reaktion</i>	36
3.3.3 <i>Evans-Saksana-1,3-anti-Reduktion und Acetonid-Bildung</i>	37
3.3.4 <i>Bildung des Hydroxyphosphonats und Ozonolyse</i>	37
4 SYNTHETISCHE DARSTELLUNG DES SÜD-FRAGMENTS	40
4.1 SYNTHESE DES ALPHA-CHIRALEN ALDEHYDS 30	40
4.1.1 <i>Einführung einer Schutzgruppe und Oxidation zur Carbonsäure</i>	40
4.1.2 <i>Asymmetrische-Methylierung nach Evans</i>	42
4.1.3 <i>Weinreb-Amid-Bildung und Oxidation zur Carbonsäure</i>	43
4.1.4 <i>Direkte Reduktion zum Alkohol und Oxidation zum Aldehyd</i>	44
4.2 STUDIEN ZUR MARSHALL-REAKTION	45
4.2.1 <i>Indiumdiodid oder Diethylzink als Reagenzien</i>	45
4.2.2 <i>Mosher-Ester-Methode</i>	47
4.2.3 <i>Einführung einer Schutzgruppe</i>	48
4.3 C15-C16-KUPPLUNG.....	50
4.3.1 <i>Nukleophile Substitution an C-X</i>	51
4.3.2 <i>Myers-Alkylierung</i>	52
4.3.3 <i>sp³-sp³-Kreuzkupplung</i>	53
4.3.3.1 <i>Allgemeines</i>	53
4.3.3.2 <i>Kumada-Corriu-Kupplung</i>	54
4.3.3.3 <i>Anwendung von metallorganischen Reagenzien</i>	55

4.3.3.4 Sonogashira-Fu-Reaktion mit Alkyljodide	55
4.3.4 $sp-sp^2$ -Kreuzkupplung	56
4.3.4.1 Allgemeines	56
4.3.4.2 Sonogashira-Reaktion mit Vinyljodide	57
4.3.5 Hydrozirkonierung: Anwendung des Schwartz-Reagenzes	58
4.3.6 sp^3-sp^3 -Kreuzkupplung	60
4.3.6.1 Allgemeines	60
4.3.6.2 Fu-Suzuki-Kupplung	61
4.3.7 sp^2-sp^2 -Kreuzkupplung	63
4.3.7.1 Allgemeines	63
4.3.7.2 Heck-Kupplung	63
4.3.8 sp^2-sp^3 -Kreuzkupplung	64
4.3.8.1 Allgemeines	64
4.3.8.2 Suzuki-Miyaura-Kupplung	66
4.4 HYDRIERUNG DER DOPPELBINDUNG UND SCHUTZGRUPPENABSPALTUNG	69
4.5 VERESTERUNG	71
5 VERBINDUNG VON NORD-FRAGMENT 66 UND SÜD-FRAGMENT 25	73
5.1 INTERMOLEKULARE HORNER-WADSWORTH-EMMONS-OLEFINIERUNG	73
5.1.1 Kupplung zwischen den Nord- und Süd-Fragmenten mittels Wittig-Horner-Olefinierung	73
5.1.2 Schutzgruppen-Abspaltung und Dess-Martin-Oxidation	73
5.2 RINGSCHLUSS MIT DER HORNER-WADSWORTH-EMMONS-REAKTION	74
5.2.1 Zyklisierungsversuch mit Acetonid-Schützung	74
5.2.2 Zyklisierungsversuch ohne Acetonid-Schutzgruppe	75
5.3 RINGSCHLUSS MIT DER RELAY-RINGSCHLUSS-METATHESE	77
6 NEUE RETROSYNTHETISCHE DARSTELLUNG	80
7 ERWEITERTE SYNTHETISCHE DARSTELLUNG DES NORD-FRAGMENTES	82
8 ERWEITERTE SYNTHETISCHE DARSTELLUNG DES SÜD-FRAGMENTES FÜR DIE RELAY-RINGSCHLUSS-METATHESE	83
8.1 WITTIG-HORNER-OLEFINIERUNG	83
8.2 TBDPS-ABSPALTUNG	83
8.3 OXIDATION ZUM ALDEHYD	84
9 VERBINDUNG VON NORD-FRAGMENT 167 MIT SÜD-FRAGMENT 168	85
9.1 INTERMOLEKULARE HORNER-WADSWORTH-EMMONS-OLEFINIERUNG	85
9.2 RELAY-RINGSCHLUSS-METATHESE	86
10 ALTERNATIVE SYNTHETISCHE DARSTELLUNG DES SÜD-FRAGMENTES FÜR DIE RELAY-RINGSCHLUSS-METATHESE	90
10.1 WITTIG-HORNER-OLEFINIERUNG	90
10.2 TBDPS-ABSPALTUNG	90
10.3 OXIDATION ZUM ALDEHYD	91
11 VERBINDUNG VON NORD-FRAGMENT 167 MIT SÜD-FRAGMENT 184	92
11.1 INTERMOLEKULARE HORNER-WADSWORTH-EMMONS-OLEFINIERUNG	92
11.2 RELAY-RINGSCHLUSS-METATHESE MIT ACETONID-SCHUTZGRUPPE	92
11.3 KETON-REDUKTION UND ACETONID-ABSPALTUNG	93
11.4 RELAY-RINGSCHLUSS-METATHESE OHNE ACETONID-SCHUTZGRUPPE	95
12 DRITTE SYNTHETISCHE DARSTELLUNG DES SÜD-FRAGMENTES FÜR DIE RINGSCHLUSS-METATHESE ...	97

12.1 WITTIG-HORNER-OLEFINIERUNG	97
12.2 TBDPS-ABSPALTUNG	97
12.3 OXIDATION ZUM ALDEHYD	97
13 VERBINDUNG VON NORD-FRAGMENT 167 MIT SÜD-FRAGMENT 194	99
13.1 INTERMOLEKULARE HORNER-WADSWORTH-EMMONS-OLEFINIERUNG	99
13.2 RINGSCHLUSS-METATHESE	100
13.3 KETON REDUKTION UND ACETONID-ABSPALTUNG.....	102
13.4 RINGSCHLUSS-METATHESE OHNE ACETONID-SCHUTZGRUPPE.....	102
14 ABSCHLUSS DER SYNTHESE.....	105
14.1 PMB-ABSPALTUNG	105
14.2 ZHAO-ANELLI-OXIDATION	105
14.3 TES-ABSPALTUNG	105
14.4 HPLC REINIGUNG DES ENDPRODUKTS	106
15 ZUSAMMENFASSUNG.....	110
15.1 NORD-FRAGMENT SYNTHESE	110
15.2 SÜD-FRAGMENT SYNTHESE.....	111
15.3 VERBINDUNG VON NORD-FRAGMENT 66 UND SÜD-FRAGMENT 25	113
15.4 ERWEITERTE NORD-FRAGMENT SYNTHESE.....	114
15.5 ERWEITERTE SÜD-FRAGMENT SYNTHESE	115
15.6 VERBINDUNG VON NORD-FRAGMENT 167 UND SÜD-FRAGMENTE 194 UND ABSCHLUSS DER SYNTHESE.....	115
16 AUSBLICK	118
17 EXPERIMENTELLER TEIL	119
17.1 ALLGEMEINES	119
17.2 SYNTHESE DES NORD-FRAGMENTES	120
17.2.1 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 3.1.....	120
17.2.2 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 3.2.....	128
17.2.3 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 3.3.....	137
17.2.4 Versuchsbeschreibung zu Kapitel 7.....	149
17.3 SYNTHESE DES SÜD-FRAGMENTES	150
17.3.1 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 4.1.....	150
17.3.2 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 4.2.....	162
17.3.3 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 4.3.....	169
17.3.4 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 4.4.....	199
17.3.5 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 4.5.....	201
17.3.5 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 8.....	204
17.3.6 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 10.....	209
17.3.7 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 12.....	213
17.4 VERSUCHSDURCHFÜHRUNGEN DES END-GAMES	216
17.4.1 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 5.....	216
17.4.2 Versuchsbeschreibung zu Kapitel 9.....	219
17.4.3 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 11.....	220
17.4.4 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 13.....	223
17.4.5 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 14.....	228
18 ANHANG	232
19 LITERATUR	340

Abkürzungsverzeichnis

acac:	Acetylaceton	KS:	Ketosynthase
AT:	Acytransferase	LA:	Lewis-Säure
BBNOTf:	9-Borabicyclo[3.3.1]nonyltrifluor-methansulfonat	LDA:	Lithiumdiisopropylamid
BINOL:	1,1'-Bi-2-naphthol	LiHMDS:	Lithium bis(trimethylsilyl)amid
BOP:	(Benzotriazol-1-yloxy)tris(dimethylamino)-phosphonium hexafluorophosphat	min:	Minute
Bn:	Benzyl	MOM:	Methoxymethyl
BuLi:	Butyllithium	Ms:	Mesylat
CBS:	Corey-Bakshi-Shibata-(Reduktion)	NaHMDS:	Natrium-bis(trimethylsilyl)amid
CoA:	Koenzym A	NBSH:	2-Nitrobenzolsulfonylhydrazid
Δ:	Erhitzen	NCS:	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
D/L:	D (lat. dexter „rechts“) und L (lat. laevus „links“)	NIS:	<i>N</i> -Iodsuccinimid
DAST:	Diethylaminoschwefeltrifluorid	NMR:	Kernspinresonanzspektroskopie (nuclear magnetic resonance)
DBE:	Doppelbindungs-Äquivalente (Double Bond Equivalent)	O-TMEDA:	Bis(2-dimethylaminoethyl)ether
DBU:	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene	P _{atm} :	atmosphärischer Druck
DCC:	<i>N,N</i> -Dicyclohexylcarbodiimid	PE:	Petrolether
DCM:	Dichlormethan	PG:	Schutzgruppe (protecting group)
DDQ:	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon	Ph:	Phenyl
DH:	Dehydratase	Piv:	Pivaloyl
DiBAI-H:	<i>Diisobutylaluminiumhydrid</i>	PKS:	Polyketidsynthase
DIPEA:	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin	PMB:	<i>p</i> -Methoxybenzylether
DMAP:	4-(Dimethylamino)-pyridin	PPTS:	Pyridinium <i>p</i> -toluolsulfonat
DMF:	Dimethylformamid	<i>p</i> TSA:	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
DMP:	Dess-Martin-Periodinan	P _{ver} :	verminderter Druck
DMSO:	Dimethylsulfoxid	R _f :	Retentionsfaktor
dppf:	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen	R.T.:	Raumtemperatur
DSMZ:	Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen	s:	Sekunde
<i>E</i> :	Entgegen	SAR:	<i>Structure Activity Relationship</i>
EDA:	Ethylendiamin	SN:	Nukleophile Substitution
EDC HCl:	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimidhydrochlorid	θ:	Temperatur
EE:	Essigsäureethylester	θ _{eb} :	Siedepunkt
EI-MS:	Elektronenstoßionisation-Massenspektrometrie (engl.)	t:	Reaktionszeit
eq:	Äquivalent	T:	Thiolierung
ER:	Enoylreduktase	TAS-F:	Tris(dimethylamin)sulfonium-difluortrimethylsilicat
ESI-MS:	Elektronenspray-Massenspektrometrie (engl.)	TBAF:	<i>tetra-N</i> -Butylammoniumfluorid
η:	Ausbeute	TBAI:	<i>tetra</i> -Butylammoniumiodid
h:	Stunde	TBDPS:	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
HMPA:	Hexamethylphosphorsäuretriamid	TBS:	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
HPLC:	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (high performance liquid chromatography)	TE:	Thioesterase
HOBT:	Hydroxybenzotriazol	TEMPO:	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-yloxy
HWE:	Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung	TES:	Triethylsilyl
HZI:	Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung	THF:	Tetrahydrofuran
IBX:	2-Iodoxybenzoesäure	TMS:	Trimethylsilyl
kat.:	katalytisch	Ts:	Tosylat
KR:	Ketoreduktase	u.a.	unter anderem
		ü. x S.:	über x Stufen
		UV:	Ultraviolett
		v:	Volum
		Z:	Zusammen
		ZMBH:	Zentrum für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg

Allgemeine Vorbemerkungen

Die Nummerierung der Atome in den Molekülen, die dem Aufbau der synthetisierten Naturstoffe dienen, orientiert sich an der Nummerierung des Zentrums im Naturstoff und folgt nicht der IUPAC-Nomenklatur.

Zu Darstellung der absoluten Stereochemie in Abbildungen und Schemata werden Keile verwendet, wohingegen die relative Stereochemie durch Balken beschrieben wird.

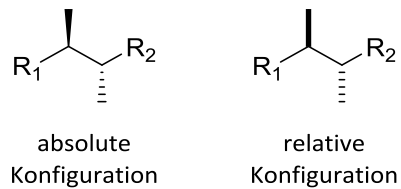


Abbildung 3: Darstellung der absoluten und relativen Stereochemie.

1 Einleitung

"*Nous sommes tous des poussières d'étoiles*" so der frankokanadische Atom- und Astrophysiker Hubert Reeves.^[1] Alle Atome entstanden in den Kernen ehemaliger massiver Protosterne. Diese Sterne sind seit mehreren Milliarden Jahren ausgebrannt. Die Atome sind geblieben und haben sich im Weltall verbreitet. Atome sind aus kleineren Bausteinen (Proton, Neutron, Elektron) aufgebaut und können sich reorganisieren und neue Moleküle bilden.

Mit seiner Pyramide der Komplexität schlägt Reeves ein Grundkonzept vor, um das Universum von der Entstehung bis heute zu beschreiben (Abbildung 4). In diesem Modell reorganisieren sich die kleinsten und hoch energetischen Bauteile, wie Quarks und Elektronen in Protonen und Neutronen, die schließlich Atome aufbauen und sich in komplizierten Molekülen wie Zellen und Makroorganismen wiederfinden.

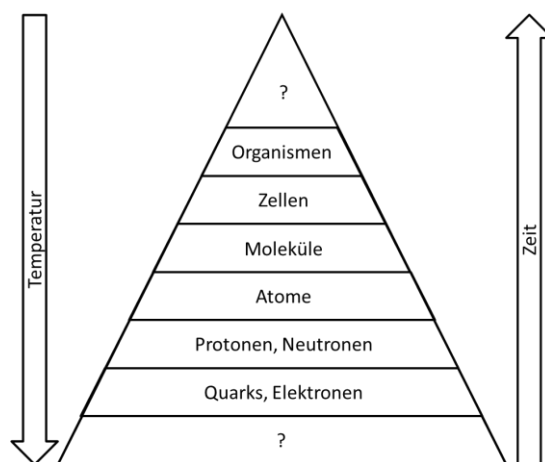


Abbildung 4: Pyramide der Komplexität von Hubert Reeves.

Mit diesem System konnten Naturwissenschaftler unsere Welt besser verstehen, um Lösungen für makroskopische Probleme zu finden. Die organische und medizinische Chemie ist ein Beispiel dafür. Moleküle, die eine potenzielle interessante biologische Wirkung haben, werden isoliert und identifiziert. Mit der Synthese von Derivaten kann die biologische Aktivität dieser Naturstoffe verbessert und dadurch Krankheiten geheilt werden.^[2]

1.1 Myxobakterien, Antibakterielle Naturstoffe, Naturstoffisolierung und Synthese

1.1.1 Entdeckung der Myxobakterien

Roland Thaxter (1858-1932) war ein amerikanischer Mykologe, ein Wissenschaftler spezialisiert auf die Erforschung von Pilzen. Er isolierte 1892 Myxobakterien und ordnete sie als Prokaryoten der Domäne der Bakterien zu. Er war der erste Systematiker, der die bakterielle Wesensart der Myxobakterien identifizierte. Vor seinen Studien wurden sie als *fungi imperfecti* falsch klassifiziert. Er züchtete und beschrieb mehrere Myxobakterien.



Abbildung 5: Roland Thaxter (1858-1932)

Thaxter publizierte seine Forschung weltweit. Abhängig von der Spezies können die Myxobakterien Fruchtkörper (Karposoma) unterschiedlicher Form und Farbe ausbilden. Diese Fähigkeit führte ursprünglich zur falschen Klassifizierung dieser Bakterienordnung und ist in Abbildung 6 dargestellt.^[3]

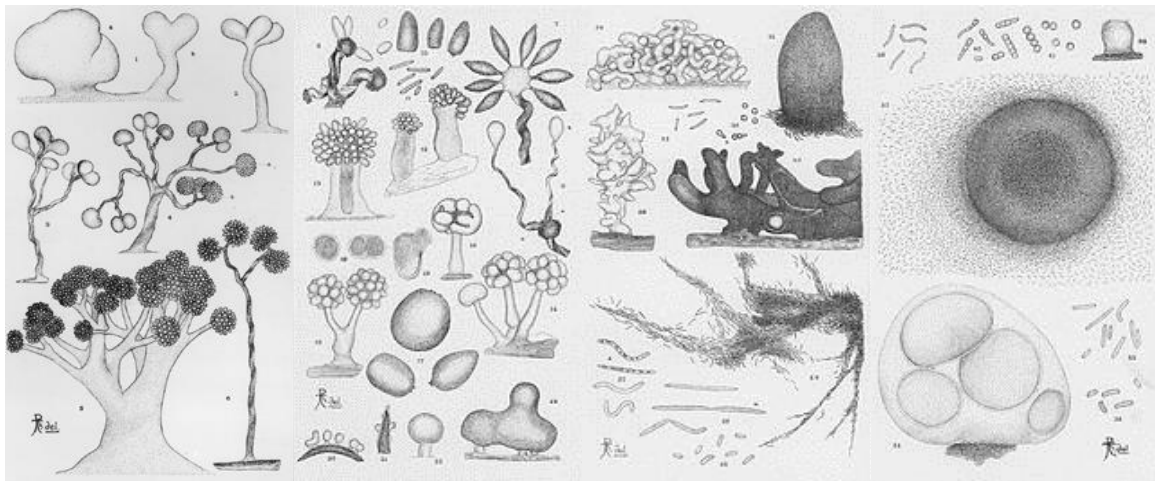


Abbildung 6: Verschiedene Myxobakterienspezies von Roland Thaxter: *Chondromyces crocatus* (1-11), *Stigmatella aurantiaca* (12-19 und 25-28), *Melittangium lichenicola* (20-23), *Archangium gephyra* (24), *Myxococcus coralloides* (29-33), *Polyangium vitellinum* (34-36) und *Myxococcus fulvus* (37-41).

Die Gram-negativen Myxobakterien gehören der Klasse der Deltaproteobakterien an. Sie werden auch *slime bacteria* genannt und besiedeln überwiegend den Erdboden und ernähren sich von unlöslichen organischen Stoffen. Mit neun bis zehn Millionen Nukleotiden haben Myxobakterien ein ungewöhnlich breites Genom im Vergleich zu anderen Bakteriengruppen. 2008 wurde *Sorangium cellulorum* mit 13 Millionen Nukleotiden als längstes bakterielles Genom beschrieben.^[4]

Für Prokaryoten besitzen Myxobakterien einen sehr komplexen Lebenszyklus. Sie sind in der Lage, Fruchtkörper zu bilden. In den Fruchtkörpern bilden sich stabförmige vegetative Zellen, die sich in kreisförmige Sporen mit dicker Zellwand entwickeln. Diese Myxosporen sind metabolisch inaktiv, beständig gegenüber Austrocknung und somit in der Lage ungünstige Lebensumstände zu überdauern. Die besondere Fähigkeit, mehrzellige und makroskopische Fruchtkörper zu bilden, ist in Abbildung 7 gezeigt.^[5]

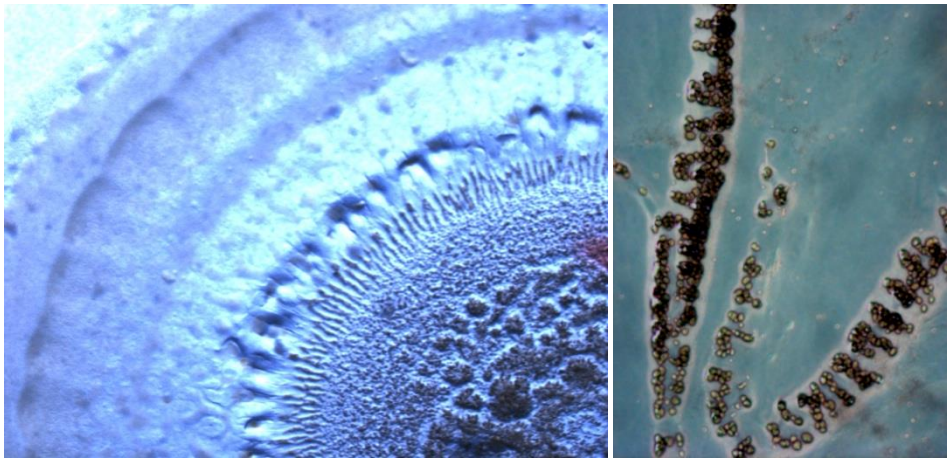


Abbildung 7: Fruchtkörper von Myxobakterium *S. cellulorum* (So ce56).

Myxobakterien sind in der Lage, über feste Oberflächen zu gleiten, wobei der zugrunde liegende Mechanismus bislang unbekannt ist. Sie bewegen sich in Gruppen aus mehreren Zellen und kommunizieren miteinander über molekulare interzelluläre Signale. Auch Zellwachstum und Entwicklung werden über Zell-Zell-Interaktionen gesteuert. Man spricht hier von *social bacteria*. Diese Interaktionseigenschaften waren Gegenstand intensiver Forschung. Unter Nährstoffmangel bilden Myxobakterien die schon beschriebenen Zellaggregate – so genannte Fruchtkörper.^[6] Dieser Vorgang wurde fälschlicherweise als Chemotaxis vermittelt, beschrieben. Neue Ergebnisse deuten darauf hin, dass diese Interaktion über spezifische Signale zustande kommt. Die Aggregation begünstigt jede Zelle, da es zu einer Anreicherung an extrazellulären Enzymen kommt. Dieses erleichtert sowohl die Nahrungsaufnahme als auch die Nahrungsverdauung und erhöht somit die Ernährungseffizienz. Die Myxosporen sind fähig zu überleben, bis Nährstoffe wieder im Überfluss vorhanden sind.

Seit Thaxter Entdeckung wurde ein umfangreiches Wissen über die Physiologie, Biochemie und Genetik von Myxobakterien gesammelt. Mehrere Fragen verbleiben aber heute noch unbeantwortet. Wie funktioniert das Gleiten der Zellen und was für einen Vorteil bietet es? Wie verläuft die Bildung der Fruchtkörper? Wie funktioniert im Detail die Zellaggregation? Wie wird die Wechselwirkung zwischen dem Zellzyklus und der ökologischen Umgebung gesteuert? Was ist die Aufgabe ihres riesigen Genoms? Diese Kernfragen werden noch für einige Jahre Myxobakteriologen beschäftigen.

1.1.2 *Sorangium cellulorum*

S. cellulorum ist ein Gram-negatives Myxobakterium.^[7] Mit 13 033 779 Basenpaaren besitzt es das größte bakterielle Genom, das bislang entdeckt wurde.^[2] Wie alle anderen Myxobakterien, kann es über Flagellen gleiten und unter Stressbedingungen Fruchtkörper bilden. Die Bakterien verbreiten sich über Myxosporen und vereinigen sich in Kolonien.^[5-6]

S. cellulorum kommt in zahlreichen Habitaten wie im Erdboden, Tierkot und Baumrinde vor.^[8] Das Bakterium ist ein Saprophyt. Es ernährt sich von nicht lebendigem organischem Material, das nach einer enzymatischen Umwandlung als Nährstoff vorliegt. Es handelt sich hierbei um den aeroben Abbau von Zellulose (Abbildung 8). *S. cellulorum* produziert sekundäre Metabolite mit fungizider und bakterizider Wirkung, um die Konkurrenz in der direkten Umgebung zu reduzieren.^[9]



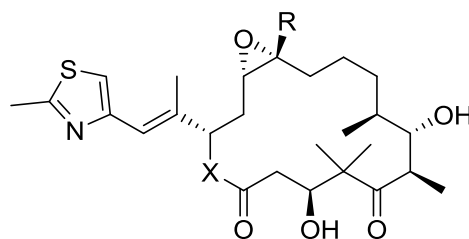
Abbildung 8: Morphologische und physiologische Merkmale von *S. cellulosum*: Abbau eines Filterpapiers und Bildung von Fruchtkörpern unter Stressbedingungen.

Sorangium produziert 50% aller bekannten Metabolite von Myxobakterien. Viele dieser Verbindungen zeigen biologische Aktivität als Fungizide, Antibiotika oder Antibiotikaresistenzstoffe.^[4]

1.1.3 Antibakterielle Naturstoffe und Wirkstoffe

Auf Grundlage ihres umfangreichen Genoms stellen Myxobakterien zahlreiche biomedizinische und industriell nutzbare Stoffe her. Sorangium cellulosum bezieht seine starke pharmazeutische Bedeutung aus seinen Metaboliten.

Sehr bekannte Verbindungen mit einer Taxol ähnlichen Antitumorwirkung sind Epothilon A (**3**) und B (**4**). Epothilone interagieren mit Microtubuli und führen über ihre Zytotoxizität zur Apoptose.^[10] Deshalb wurden Analoge mit mimischen Aktivitäten entwickelt. Eines dieser Derivate ist das Ixabepilon (**5**).^[11] Es wurde als Zytostatikum für die Behandlung von Brustkrebsmetastasen entwickelt und in die klinische Forschung gebracht (Abbildung 9).



- 3** R = H ; X = O
4 R = CH₃ ; X = O
5 R = CH₃ ; X = NH

Abbildung 9: Metaboliten von *S. cellulosum*: Epothilone A (**3**) und B (**4**), das synthetische Derivat Ixabepilon (**5**).

Andere Beispiele von Sekundärmetaboliten sind Ambruticin (**6**)^[12] und Jerangolid A (**7**).^[13] Beides sind Antimykotika, Substanzen zur Behandlung von Pilzinfektionen. Sie sind in Abbildung 10 dargestellt.

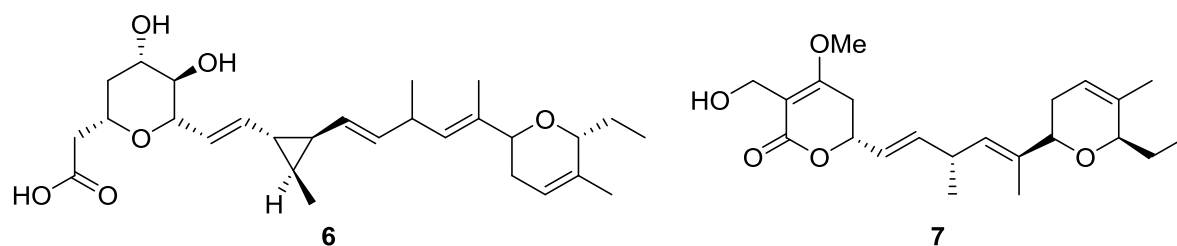
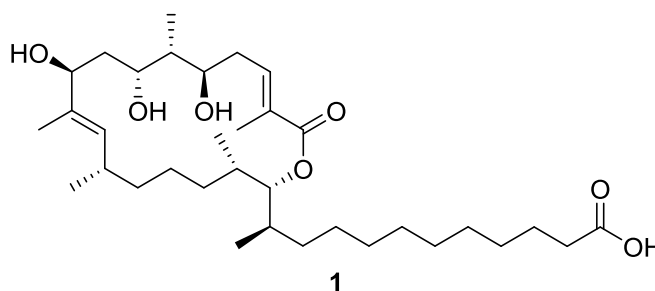


Abbildung 10: Andere Sekundärmetabolite: Ambruticin (6) & Jerangolid A (7).

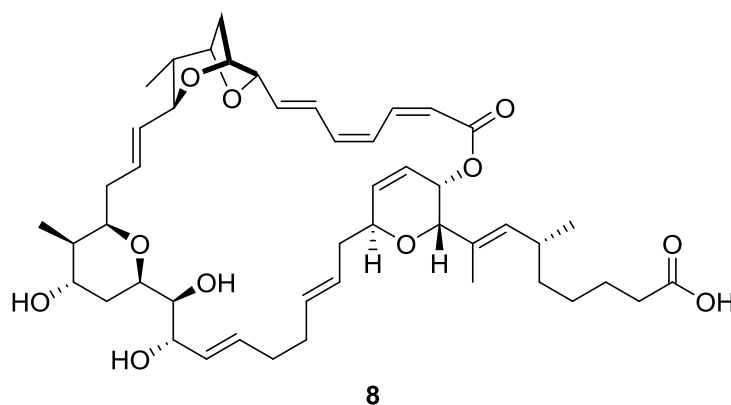
1.1.4 Isolierung von Naturstoffen aus *S. cellulosum* und Naturstoffsynthese

Die industrielle Fermentation und genetische Handhabung von *S. cellulosum* ist eine Herausforderung. Die Genexpression in *S. cellulosum* ist nicht über Plasmide möglich. Reproduzierbare genetische Veränderungen müssen direkt in den Chromosomen durchgeführt werden.^[14]

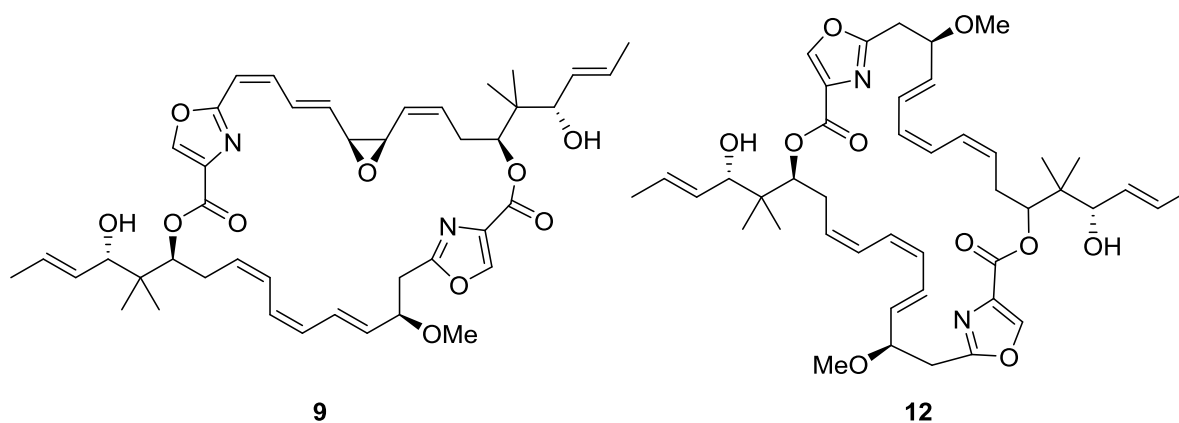
Höfle und Mitarbeiter isolierten 1995 Sorangiolid aus *S. cellulosum* (So ce12).^[15] Sorangiolid A (1) und die komplette Strukturaufklärung wurden publiziert (Abbildung 11).^[16] Die Totalsynthese wurde untersucht, konnte aber nicht vollständig durchgeführt werden.^[17] Der Bakterienstamm So ce12 synthetisiert neben Sorangiolid A (1) und B (2) hauptsächlich Sorangicin (8), Disorazol (9), Chivosazol (10) und Sulfangolid (11).

Abbildung 11: Sekundärer Metabolit von *S. cellulosum* So ce12: Sorangiolid A (1).

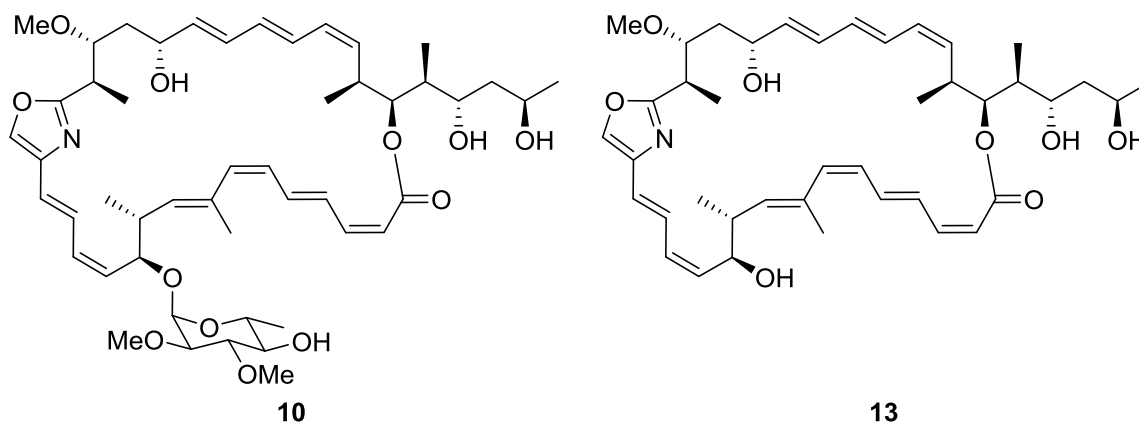
1985 wurde die antibiotische Substanz Sorangicin A (8) isoliert^[18] und 2009 von Smith III und Mitarbeiter synthetisiert (Abbildung 12).^[19]

Abbildung 12: Sekundärmetabolit von *S. cellulosum* So ce12: Sorangicin A 2.

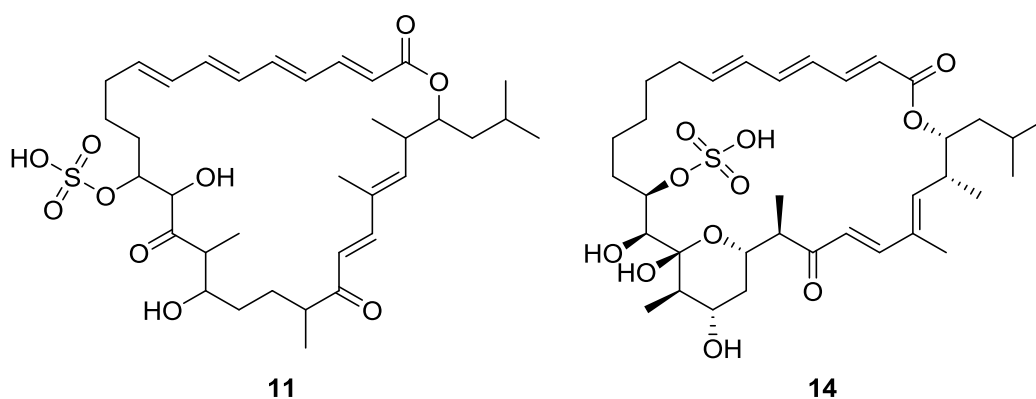
Disorazol A (9) wurde erst 1995 als effizienter tierischer und humaner Zellen-Inhibitor (IC₅₀ = 4 pg/ml für Maus Mausfibroblasten) veröffentlicht^[20] und die Totalsynthese des skelettähnlichen (-)-Disorazol C1 (12) wurde 2004 publiziert (Abbildung 13).^[21]

Abbildung 13: Sekundärmetabolit von *S. cellulosum* So ce12: Disorazol A (**9**) und Disorazol C1 (**12**).

Die absolute Konfiguration von Chivosazol A (**10**) wurde 2007 aufgeklärt^[22] und 2010 die Chivosazol F (**13**) Totalsynthese publiziert.^[23] Chivosazol wurde als Substanz identifiziert, die das Aktinskelett von Eukaryoten zerstören kann. Chivosazol A (**10**) und F (**12**) unterscheiden sich nur in der Anwesenheit eines Zuckerrests (Abbildung 14).^[24]

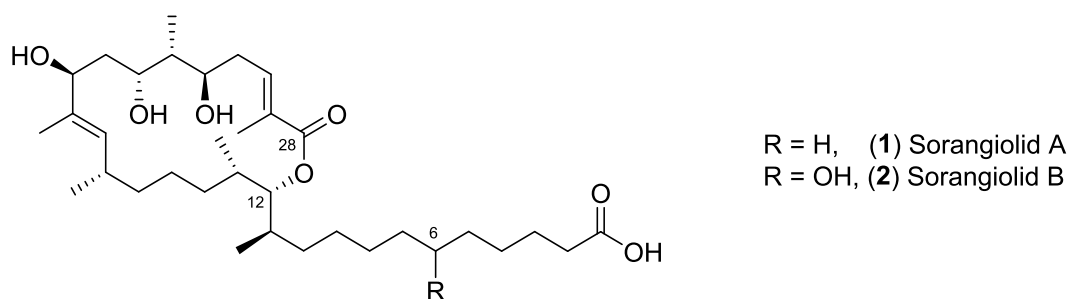
Abbildung 14: Sekundärmetabolit von *S. cellulosum* So ce12: Chivosazol A (**10**) und Chivosazol F (**13**).

Sulfangolid A (**11**) wurde 1996 isoliert.^[25] Es konnten die relative Konfiguration von Sulfangolid A (**11**) und die absolute Konfiguration von Sulfangolid C (**14**) beschrieben werden. Die absolute Konfiguration und Totalsynthese von Sulfangolid A (**11**) wurden bislang noch nicht untersucht (Abbildung 15).

Abbildung 15: Sekundärmetabolit von *S. cellulosum* So ce12: Sulfangolid A (**11**) und Sulfangolid C (**14**).

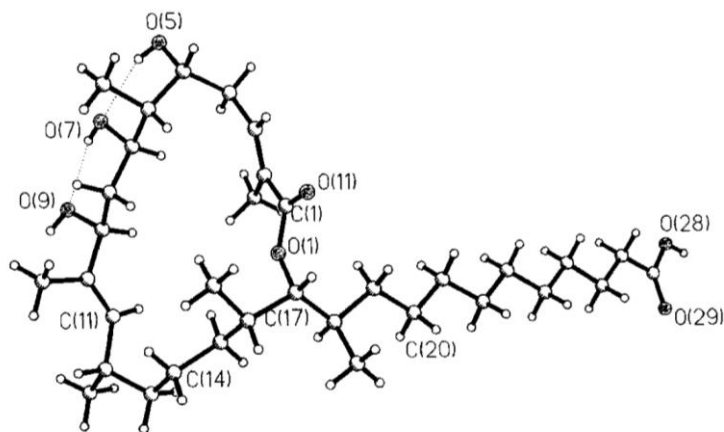
1.2 Sorangiolid A: Isolierung und Strukturaufklärung

Sorangiolid ist ein neues 18-gliedriges Macrolacton mit einer Fettsäure aus zwölf Kohlenstoffatomen. Die Strukturen der beiden Naturstoffe sind in Abbildung 16 dargestellt. Sorangiolid B (**2**) unterscheidet sich von Sorangiolid A (**1**) nur durch eine Hydroxylgruppe an Position C6. Isolation, Strukturaufklärung und die antibiotische Aktivität gegenüber Gram-positiven Bakterien dieser neuen makrozyklischen Lactoncarbonsäuren sind veröffentlicht.^[15-16]

Abbildung 16: Naturstoffe Sorangiolid A (**1**) und Sorangiolid B (**2**).

Beide Substanzen wurden als Nebenprodukte aus der Sorangicin Fermentationen isoliert. Die Ausbeuten waren mit 0.6 mg/L für das Sorangiolid A (**1**) und 0.02 µg/L für das Sorangiolid B (**2**) (im Verhältnis zur Fermentationsvolumen) sehr gering und die Fermentation führte immer zur Produktion von Sorangicin.

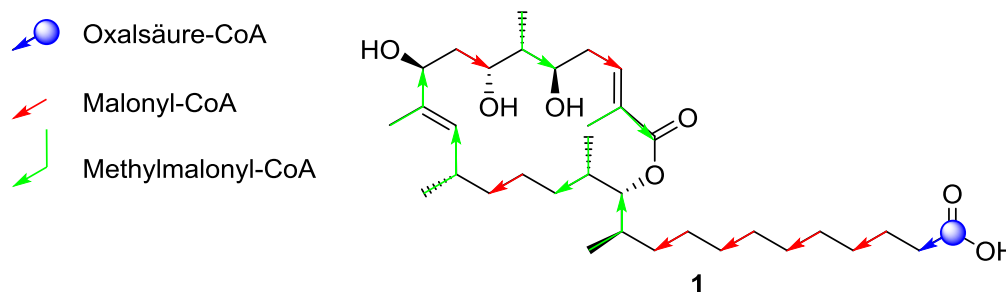
Die Strukturaufklärung wurde u.a. mittels UV-Analyse durchgeführt; ein Chromophor wurde bei $\lambda_{\max} = 219$ nm gefunden. Die Strukturformeln $C_{34}H_{60}O_7$ für Sorangiolid A und $C_{34}H_{61}O_8$ für Sorangiolid B wurden mit (HR) EI-MS Analyse bestimmt. Aus diesen Formeln wurden fünf Doppelbindungs-Äquivalente (DBE) abgeleitet, wobei die ^{13}C -NMR-Spektren zwei Carbonylsignale und zwei olefinische Signale aufwiesen. Mit NMR Analysen (1H -COSY, TOCSY, 1H - ^{13}C korrelierende 2D-NMR) wurden die dargelegten Strukturen aufgeklärt. Die asymmetrischen Zentren wurden mit Hilfe der Röntgenstruktur-Analyse unter Ausnutzung der Flack Methode identifiziert (Abbildung 17).^[26] Sorangiolid ist ein Makrolacton mit einer Carbonsäure und acht Stereozentren.

Abbildung 17: X-Ray Analyse von Sorangiolid A (absolute Konfiguration).^[16]

Sorangiolid A (**1**) und B (**2**) zeigen eine leichte antibiotische Aktivität gegenüber Gram-positiven Bakterien samt Myxobakterien und Säugetierzellen ($5 \mu\text{g/mL} < \text{MIC} < 20 \mu\text{g/mL}$). Sorangiolid ist toxisch gegenüber *Staphylococcus aureus* bei einer Konzentration von $5 \mu\text{g/mL}$, besitzt aber keine Aktivität gegenüber Hefen und Pilzen. Sorangiolid kann anscheinend die Zellmembran zerstören und ist deswegen für wachsende und ruhende Zelle bakterizid. Wenn es bei Erythrozyten eingesetzt wird, führt es zu Hämolyse.^[15]

1.3 Hypothetischer Biosyntheseweg von Sorangiolid A

Die Biosynthese von Sorangiolid A (**1**) wurde nicht untersucht. Ein hypothetischer Biosyntheseweg dieses Naturstoffs ist hier vorgestellt (Abbildung 18). Es handelt sich um ein Makrolacton. Die enzymatische Makrolactonisierung könnte selektiv zwischen der Carbonsäure an C28 und dem Alkohol an C12 stattfinden.

Abbildung 18: Elementare Bauelemente für die Biosynthese des Sorangiolids A (**1**).

Die lineare Kette mit 28 Kohlenstoffatomen könnte über eine Typ I-Polyketidsynthase (hoch reduzierend) biosynthetisiert werden, beginnend mit dem Element Oxalsäure-CoA. Die iterative Typ I-PKS könnte als Multienzym wiederholt die Kettenverlängerung der Polyketid-Kette katalysieren. Wie in Abbildung 18 gezeigt, wären sieben Malonyl-CoA und sechs Methylmalonyl-CoA Biosyntheseelemente denkbar. In Abbildung 19 ist schrittweise diese hypothetische Biosynthese der linearen Kette des Sorangiolids A (**1**) vorgestellt.

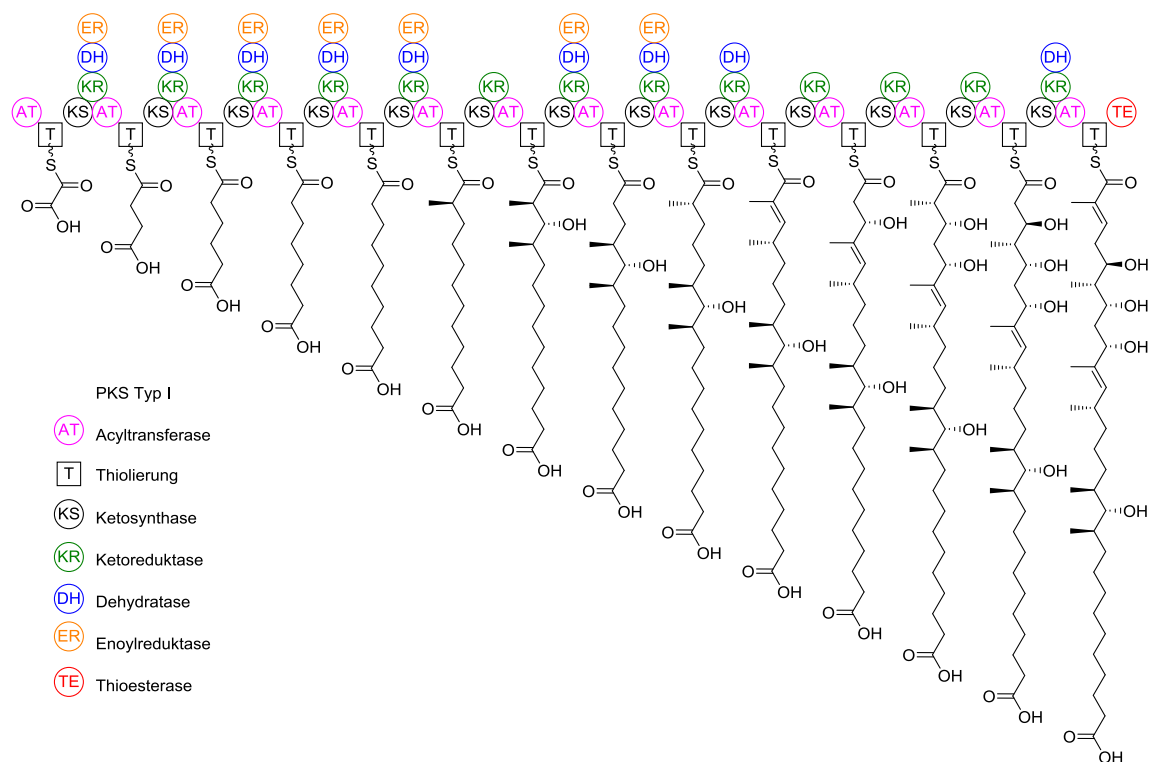


Abbildung 19: Hypothetischer Biosyntheseweg von Oxalsäure zur linearen Kette des Sorangiolids A (1).

Im Allgemeinen werden Biosynthesen von einer Acyltransferase (AT), einem Transferase-Enzym von Acylgruppen, initiiert. Anschließend findet in der Regel eine Thiolierung (T) zum Aufbau der Thioesterfunktion statt. Nun erfolgen sich teils wiederholende einfache enzymatische Schritte unter C-C-Verknüpfung und Verlängerung der Kette. Die Ketosynthese (KS) ist ein Enzym, das für den Aufbau einer Ketofunktion in β -Stellung zum Thioester verantwortlich ist. Die Ketoreduktase (KR) ist ein Enzym, welches das vorherige gebildete Keton in den Alkohol reduziert. Mit einer Dehydratase (DH) wird die Alkoholfunktion in eine Doppelbindung umgewandelt und Wasser abgespalten. Die Enoylreduktase (ER) ermöglicht die Reduktion dieser Doppelbindung in eine gesättigte C-C-Bindung. Als letzter Schritt wird durch die Thioesterase (TE), einem Esterase-Enzym, das zur Familie der Hydralasen gehört, in einer hydrolytischen Reaktion das Molekül abgespalten.

In der Biosynthese des Sorangiolids A könnte die Thioesterfunktion mit Wasser in eine Carbonsäure umgewandelt und anschließend mit der Hydroxyfunktion des Kohlenstoffs C12 in das Macrolacton überführt werden. Es besteht ebenfalls die Möglichkeit, dass die CH_2 -Kette in einer einzigen Stufe als Sebacin-CoA (auch Decansäure-CoA genannt) eingeführt wird, wie zum Beispiel in der Biosynthese von Biotin mit dem Pimelyl-CoA, das fünf Methylengruppen integriert ($\text{HOOC}(\text{CH}_2)_5\text{C}(\text{O})\text{SCoA}$).^[27]

1.4 Problemstellung und Stand der Forschung

Die Totalsynthese von Naturstoffen hat ein vertieftes Verständnis der Synthese von bestimmten natürlichen Skelettstrukturen und die Entwicklung fundamentaler neuer Synthesemethoden zum Ziel. Die Synthese von anspruchsvollen Verbindungen erweitert das organochemische Wissen. Außerdem werden Naturstoffstrukturen oft erst über ihre Synthese völlig wissenschaftlich bestätigt (*proof by synthesis*) und ihre biologische Eigenschaften umfassend getestet.

Eine Herausforderung in der Totalsynthese komplexer Naturstoffe ist der Aufbau der asymmetrischen Zentren in höchsten Ausbeuten und Stereoselektivitäten. Im Fokus dieser Arbeit steht die Totalsynthese des neuartigen Naturstoffes Sorangiolid A. Meines Wissens ist in der Literatur nur eine Referenz über

Studien zur Totalsynthese von Sorangiolid und Analoga beschrieben.^[17] Diese Synthese wurde von Dr. Subhash C. Sinha und Mitarbeiter 2007 veröffentlicht. Die stereoselektive Synthese des geschützten 18-gliedrigen Macrolactons ist als Vorläuferstoff von Sorangiolid A und B beschrieben (Abbildung 20). Die Schlüsselschritte sind eine sp^3 -hybridisierte Kohlenstoff-Kohlenstoff Fu-Kreuzkupplung, eine stereoselektive Evans-Aldol-Reaktion mit 1,5-*anti*-Induktion, eine 1,3-diastereoselektive *syn*-Reduktion eines β -Hydroxyketonintermediats und eine Mukaiyama-Macrolactonisierungsreaktion.

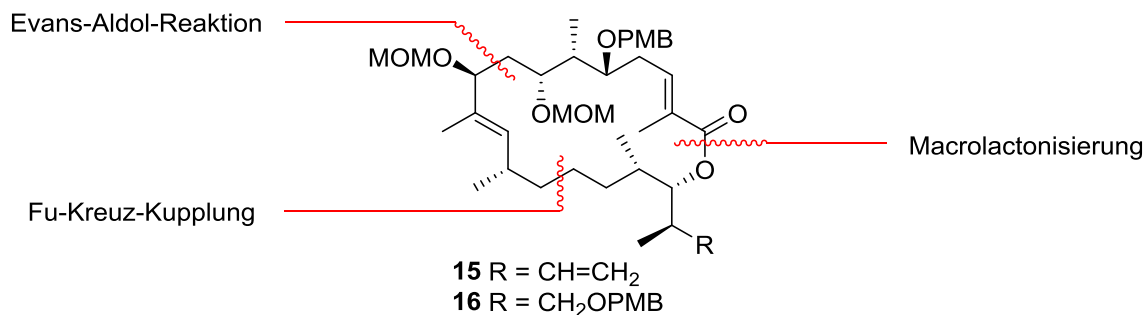
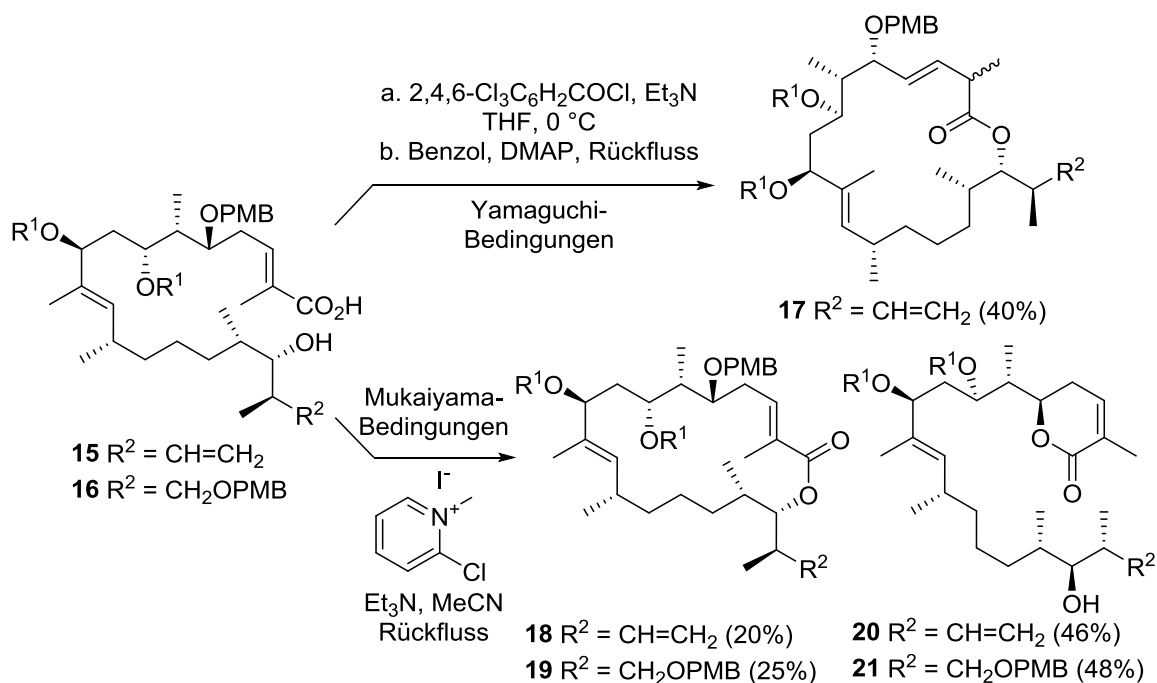


Abbildung 20: Erste Studien zur Totalsynthese von Sorangiolid A (**1**) von Dr. S. Sinha und Mitarbeiter.

Die Macrolactonisierung wurde unter verschiedenen Yamaguchi-Bedingungen, Carbodiimid-aktivierten Kupplungsbedingungen, Corey-Nicolaou-Doppel-Aktivierungs-Strategie und Mukaiyama-Bedingungen durchgeführt (Schema 1). In den drei ersten Fällen wurde eine Isomerisierung der C-C-Doppelbindung beobachtet. Nur unter Mukaiyama-Bedingungen wurde das gewünschte Produkt **18** (20%) oder **19** gebildet (25%). Es wurde vermutet, dass die Bedingungen der anderen Macrolactonisierungen für eine schnelle Isomerisierung der Doppelbindung verantwortlich waren und deswegen das thermodynamisch stabilere Produkt **17** als Hauptprodukt gebildet wurde. Unter Mukaiyama-Bedingungen wurde das δ -Lacton **20** (46%) oder **21** isoliert (48%).



Schema 1: Macrolactonisierung des Grundgerüsts von Sorangiolid A (**1**) (R¹ = MOM).

Die letzten Stufen der Synthese konnten aus unterschiedlichen Gründen nicht durchgeführt werden (u. a. Schutzgruppen-Abspaltung, Diimid-Hydrierung). Die Totalsynthese von Sorangiolid A (**1**) konnte dadurch nicht abgeschlossen werden. Deswegen wurde in der hier vorliegenden Dissertationsschrift eine neue Totalsynthese des Sorangiolids A (**1**) bearbeitet.

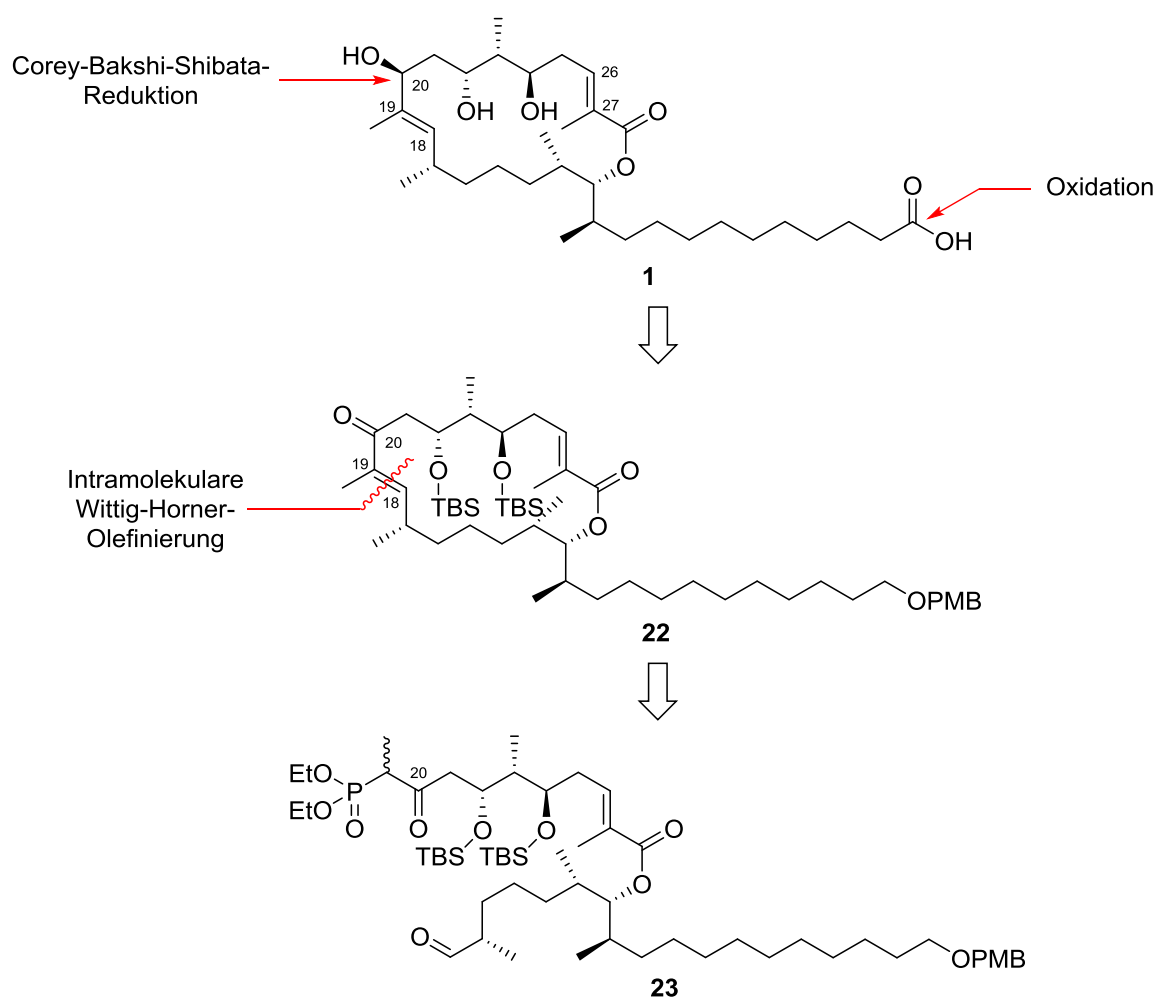
Aufgrund der beschriebenen Doppelbindungsomerisierung in der Synthese von Sinha und Mitarbeiter wurde der Ringschluss über einer Makrolactonisierung nicht betrachtet. Es gibt zahlreiche Beispiele in der Literatur, Ringschlüsse von Naturstoffen auf anderweitigem Weg darzustellen. Eine Alternative stellt die Wittig-Horner Reaktion dar.^[28-30] Es ist bekannt, dass die Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion nur zwischen Aldehyden oder Ketonen und Phosphonat-Carbanionen stattfinden kann. Diese Carbanionen können nicht aus einem Hydroxyphosphonat aber aus einem Ketophosphonat erzeugt werden. Dieser Unterschied in der Oxidationszahl ermöglicht eine Differenzierung (aktiviertes/deaktiviertes Phosphonat).

Nach Abschluß der Synthese sollten die strukturellen Eigenschaften (NMR-Spektren) und die biologische Aktivität des synthetischen Sorangiolids A überprüft werden und mit natürlichem Sorangiolid A (**1**) verglichen werden. Die biologische Aktivität könnte ebenfalls durch Strukturmodifikationen erhöht werden. Während der Synthese könnten durch den Einbau unterschiedlicher Synthesebausteine die funktionellen Gruppen des Naturstoffs verändert werden, um neue Derivate zu synthetisieren. Die Aktivität des Naturstoffs könnte so variiert und SAR-Studien könnten (*Structure activity relationship*) durchgeführt werden.

2 Retrosynthetische Darstellung von Sorangiolid A

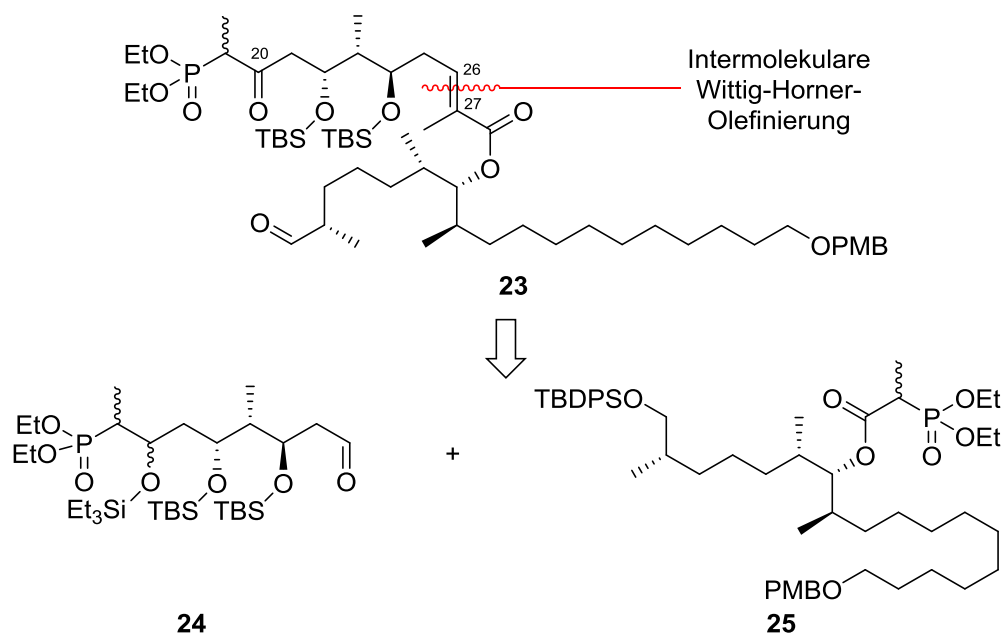
Sorangiolid A (**1**) weist zwei *trans*-Doppelbindungen zwischen C18-C19 und zwischen C26-C27 auf. Die Herausforderung bestand in der schrittweisen Synthese dieser beiden Doppelbindungen mit zwei selektiven Wittig-Horner-Olefinierungen. Das sollte durch den Oxidationsstufenunterschied zwischen einem Hydroxy- und Keto-Phosphonat ermöglicht werden.

Als Ringschluss sollte die *trans*-Doppelbindung zwischen C18 und C19 in einer Wittig-Horner-Olefinierung aufgebaut werden (Schema 2). Die Hydroxyfunktion in α -Stellung (C20) sollte nachträglich mittels einer Corey-Bakshi-Shibata-Reduktion (CBS-Reduktion) erhalten werden.

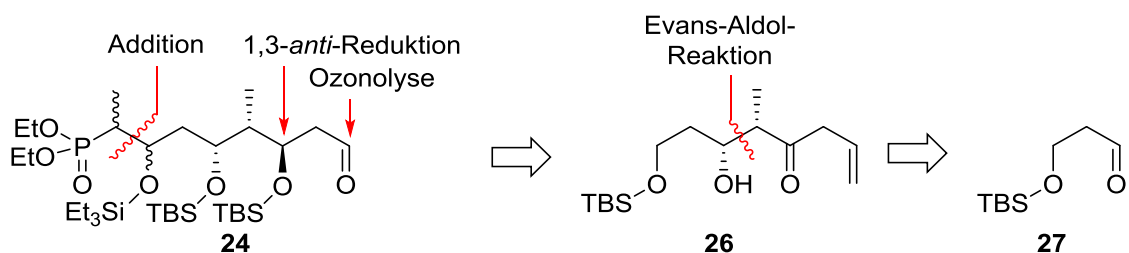


Schema 2: Retrosynthetische Darstellung des Sorangiolids A (**1**) mit einer Makrozyklisierung durch eine Wittig-Horner-Reaktion.

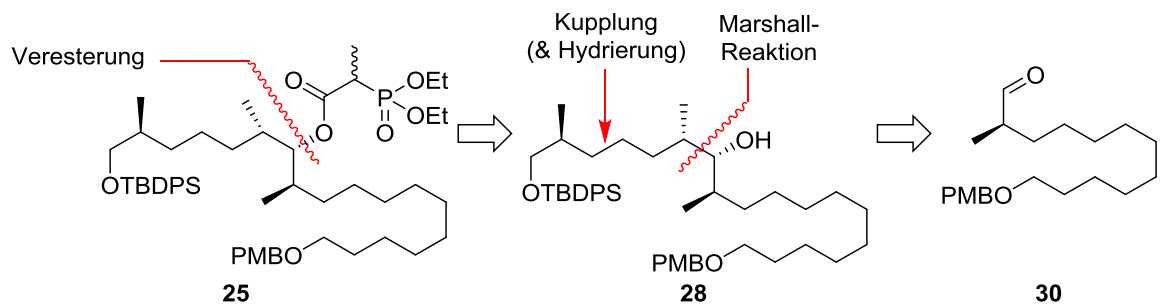
Die *trans*-Doppelbindung zwischen C26 und C27 sollte mit einer Wittig-Horner-Olefinierung zwischen dem Nord-Fragment **24** und Süd-Fragment **25** aufgebaut werden. Auf diese Weise hätte Fragment **23**, wie in Schema 3 abgebildet, retrosynthetisch zerlegt werden können. Essentiell ist, dass die beiden HWE-Olefinierungen unterscheidbar bleiben, so dass die Kreuzkupplung stattfinden kann. Das Ketophosphonat des Nord-Fragments **24** sollte mit einem geschützten Hydroxyphosphonat (C20) maskiert werden.

Schema 3: Retrosynthetische Darstellung des Bausteins **23**.

Das Nord-Fragment **24** sollte über eine Ozonolyse, eine Addition des Diethylphosphonats und eine 1,3-anti-Reduktion aus Verbindung **26** erhalten werden. Verbindung **26** ist über eine Evans-Aldol-Reaktion und einer Grignard-Reaktion aus dem geschützten Aldehyd **27** zugänglich (Schema 4).

Schema 4: Retrosynthetische Darstellung des Nord-Fragments **24**.

Parallel kann das Süd-Fragment **25** über eine Veresterung aus Alkohol **28** synthetisiert werden. Verbindung **28** ist über eine Marshall-Reaktion, einer C-C-Kupplung und einer Hydrierung aus Verbindung **29** zugänglich. Dieses kann über eine Evans-Alkylierung aus Aldehyd **30** synthetisiert werden (Schema 5).

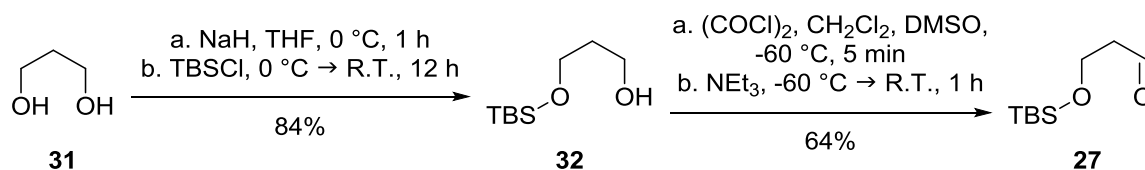
Schema 5: Retrosynthetische Darstellung des Süd-Fragments **25**.

3 Synthetische Darstellung des Nord-Fragments

3.1 Erste Route mit Evans-Aldol und Claisen-Zyklisierung als Schlüsselschritte

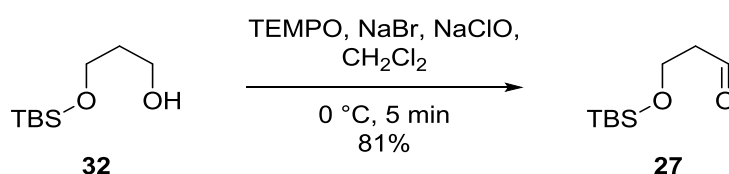
3.1.1 Einführung einer Schutzgruppe (TBS) und Evans-Aldol-Reaktion

Ein literaturbekannter Syntheseweg für Verbindung **27** besteht aus einer TBS-Schätzung am 1,3-Propandiol (**31**)^[31] und anschließender Swern-Oxidation.^[32] Mit dieser Methode wurde der gewünschte Aldehyd **27** in zwei Stufen mit 58% Ausbeute synthetisiert (Schema 6).



Schema 6: Mono-TBS-Schätzung und Oxidation von Propan-1,3-diol (**31**).

Verbindung **27** konnte aber auch mit TEMPO aus dem Alkohol **32** in nur fünf Minuten oxidiert werden.^[33] Die Ausbeute der Oxidation wurde dadurch merklich erhöht: 81% mit der TEMPO-Oxidation anstatt 64% mit der Swern-Oxidation (Schema 7).



Schema 7: TEMPO-Oxidation von Alkohol **32** zu Aldehyd **27**.

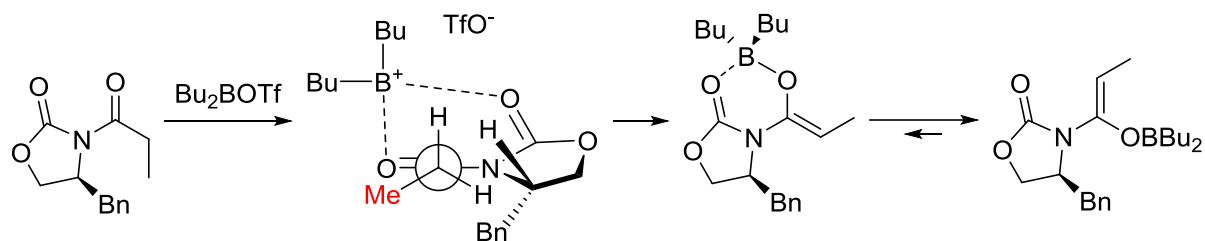
Aldehyd **27** wurde in einer Evans-Aldol-Reaktion mit (*S*)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on (**34**) gekuppelt. Dafür wurde das Auxiliar aus (*S*)-4-Benzylloxazolidin-2-on (**33**) mit *n*-Butyllithium und Propionylchlorid synthetisiert.^[34] Das Evans Reagenz **34** wurde mit 94% Ausbeute erhalten.

Es wurde zunächst Verbindung **35** synthetisiert. Die Evans-Aldolreaktion wurde unter unterschiedlichen Bedingungen durchgeführt. Die Bedingungen sind in Tabelle 1 aufgeführt. In einem ersten Versuch wurden der Aldehyd **27** und das Evans-Auxiliar **34** mit 9-Borabicyclo-[3.3.1]-nonyltrifluormethansulfonat-Lösung und *N*-Ethyl-diisopropylamin gekuppelt.^[35] Das Evans Produkt wurde mit 73% Ausbeute erzeugt. In einem zweiten Versuch wurden die Fragmente **27** und **34** mit Dibutylborontrifluormethansulfonat und Triethylamin gekuppelt^[36] und das gewünschte Produkt **35** mit 69% Ausbeute erhalten.

Tabelle 1: Reaktionsbedingungen und Ausbeuten der Evans-Aldol-Reaktion zwischen **27** & **34**.

	Reagenzien	Lösungsmittel	t (h)	θ (°C)	η (%)
1	9-BBNOTf, DIPEA	CH ₂ Cl ₂	15	-78 °C	73
2	Bu ₂ BOTf, Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	15	0 °C	69

Das Evans-Oxazolidinon reagiert mit dem Borderivat, um ein Enolat zu bilden. Das Bor kann an den beiden Carbonylfunktionen des Oxazolidinons koordinieren. Die terminale Methylgruppe muss in *anti* zu dem Stickstoff stehen, um den energetisch niedrigsten Übergangszustand zu ermöglichen. Es wird deswegen ein (Z)-Enolat unter diesen Bedingungen gebildet (Schema 8).



Schema 8: Bildung der (Z)-Enolat mit Dibutylborontrifluormethansulfonat.

Der Zimmerman-Traxler-Übergangszustand der Evans-Aldolreaktion in Abbildung 21 zeigt, wie der Aldehyd sich zum (Z)-Enolat mit der niedrigsten Energie positioniert. Das Bor koordiniert hier mit dem (Z)-Enolat und dem Aldehyd. Die grossen Reste, das Benzyl des Oxazolidinons und der TBS-geschützte-Alkohol, stehen am weitesten voneinander. Das Produkt mit dem sekundären Alkohol und der Methylgruppe in *anti* zur Benzylgruppe des Oxazolidinons wird erhalten.

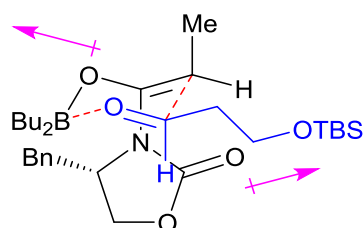


Abbildung 21: Übergangszustand der Evans-Aldolreaktion. Es besteht eine Abstoßung zwischen den Dipolmomenten (Pfeile) des Enolatsauerstoffes und des Oxazolidinonsauerstoffes.

3.1.2 Acylierung und Claisen-Reaktion


In der nächsten Stufe wurde die freie Hydroxylgruppe des Evans Produkts acyliert. Unterschiedliche Bedingungen wurden untersucht, wie in Tabelle 2 zusammengefasst. Als Reagenzien werden Essigsäureanhydrid und Triethylamin^[37] oder Acetylchlorid, Dimethylaminopyridin und Triethylamin eingesetzt.^[38] Unter diesen Bedingungen fand keine Reaktion statt und das Edukt wurde reisoliert. Mit Acetylchlorid in Pyridin als Lösungsmittel konnte Produkt **36** in 92 % Ausbeute isoliert werden.^[39]

Tabelle 2: Reaktionsbedingungen und Ausbeuten der Acylierung von Verbindung **35** (a: Edukt reisoliert unter teilweiser Zersetzung).

	Reagenzien	Lösungsmittel	t (h)	θ (°C)	η (%)
1	Ac ₂ O, Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	0.5	R.T.	24
2	DMAP, Et ₃ N, AcCl	CH ₂ Cl ₂	15	-15 °C	- ^a
3	AcCl	Pyridin	20	-15 °C	92

Zwischenprodukt **36** wurde in einer Claisen-Reaktion zyklisiert. Die Reaktion wurde entweder mit Lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid (1 M in THF)^[40] oder mit Kalium-bis-(trimethylsilyl)-amid (0.5 M in Toluol)^[37, 41] durchgeführt. Die Reaktion verlief, wie in Tabelle 3 zusammengefasst, mit LiHMDS langsamer als mit KHMDS. Nach drei Stunden Reaktionszeit wurde mit LiHMDS das gewünschte Produkt **37** nur mit 16% Ausbeute erhalten. Demgegenüber war mit KHMDS nach einer Stunde Reaktionszeit eine Ausbeute von 67% zu beobachten.

Tabelle 3: Zyklisierung in einer Claisen-Reaktion: Reaktionsbedingungen und Ausbeuten (a: Produkt und Zersetzung).

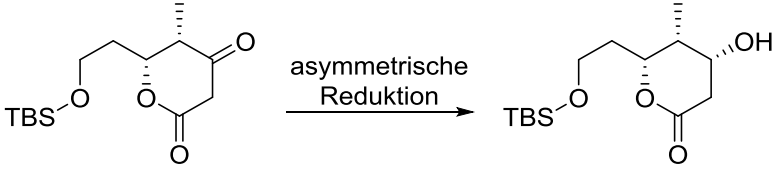


	Reagenzien	Lösungsmittel	t (h)	θ (°C)	η (%)
1	LiHMDS	THF	3	-78 °C	16 ^a
2	KHMDS	THF	1	-78 °C	67

3.1.3 Asymmetrische Reduktion

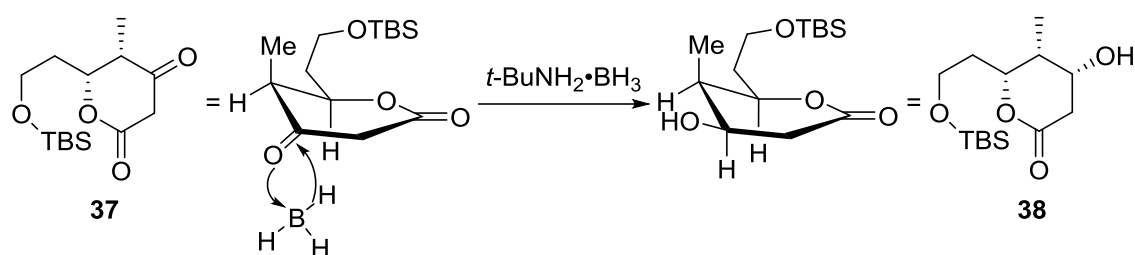
Keton **37** wurde zum sekundären Alkohol **38** reduziert. Die ersten Experimente wurden mit dem Boran-*tert*-butylamin-Komplex durchgeführt, und die Reaktionsmischung wurde entweder mit Zitronensäure (1 M)^[40, 42] oder Kaliumdihydrogenphosphat (10%) aufgearbeitet. Bedingungen und Ergebnisse sind in Tabelle 4 aufgeführt. Die Ausbeuten der Reaktion waren unter allen Reaktionsbedingungen angemessen (47% bzw. 45%), und schwierig reproduzierbar. Als alternativer Weg zu Lacton **38** wurde die Hydrierung von Fragment **37** untersucht. Diese wurde in Ethanol mit 1 bar Wasserstoff und Palladium auf Aktivkohle als Katalysator durchgeführt.^[43] Unter dieser Bedingung fand keine Reaktion statt und das Edukt wurde reisoliert.

Tabelle 4: Reaktionsbedingungen und Ausbeuten der asymmetrischen Reduktion von Verbindung **37** zum sekundären Alkohol **38** (a: schlecht reproduzierbar, b: Edukt reisoliert).

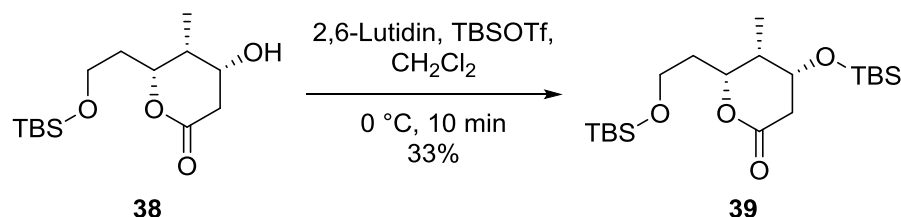


	Reagenzien	Lösungsmittel	t (h)	θ (°C)	η (%)
1	Zitronensäure (1 M), t-BuNH ₂ •BH ₃	MeOH	2.5	-5 °C	47 ^a
2	KH ₂ PO ₄ (10 %), t-BuNH ₂ •BH ₃	MeOH	20	0 °C	45 ^a
3	H ₂ , Pd/C	EtOH	20	R.T.	- ^b

In Schema 9 ist die 3D-Struktur des Lactons **37** als Halbsessel-Konfiguration dargestellt. Die Methylgruppe und die TBS-geschützte Kette stehen *syn* zueinander in axialer bzw. äquatorialer Position. Damit ist die Konvexe Seite des sechs-gliedrigen-Ringes frei für den Boranangriff. Die Reduktion des Ketons bildet einen sekundären Alkohol in äquatorialer Position und alle drei Substituenten stehen *syn* zueinander.

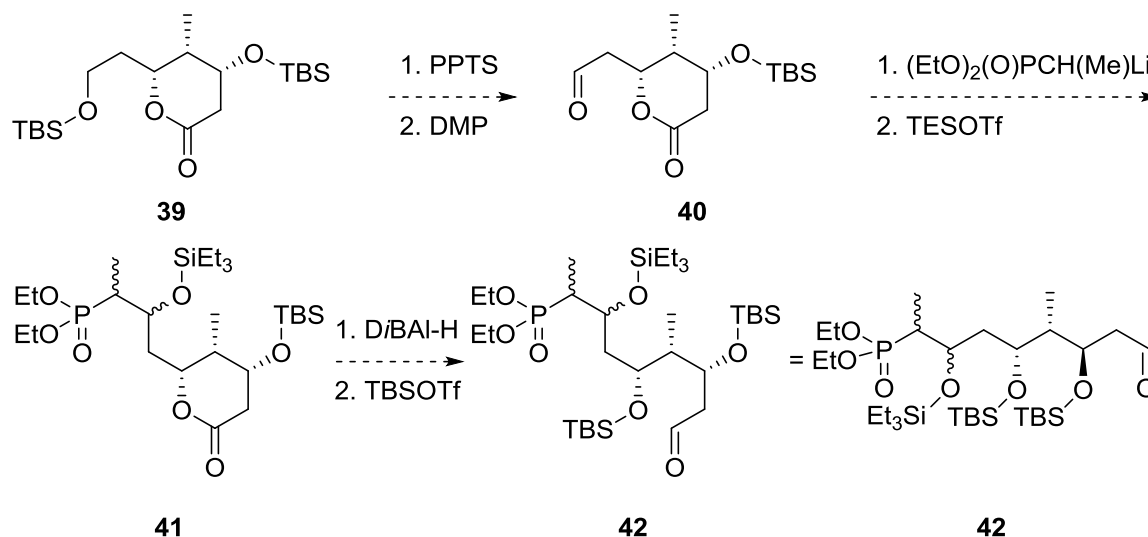
Schema 9: Mechanismus und Übergangszustand der asymmetrischen Reduktion des zyklischen Ketons **37**.

Anschließend wurde Verbindung **38** mit *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat umgesetzt, um die TBS-Gruppe einzuführen. Das gewünschte Produkt **39** wurde mit 33% Ausbeute gebildet (Schema 10).

Schema 10: TBS-Schätzung von Alkohol **38**.

3.1.4 Öffnung des Lactons

In einer zunächst geplanten Synthese sollte Fragment **42** aus dem Lacton **39** erhalten werden. Die Öffnung des Lactons war im letzten Schritt angedacht. Zuerst sollte die TBS-Gruppe des primären Alkohols von Verbindung **39** regioselektiv abgespalten werden. Die freie Alkoholfunktion hätte dann mit Dess-Martin-Periodinan zu einem Aldehyd oxidiert werden können. Verbindung **40** würde mit Lithium 1-(diethoxyphosphoryl)ethan-1-ol reagen und der sekundäre Alkohol mit einer TES-Gruppe geschützt werden. Abschließend würde die gewünschte Verbindung **42** durch eine Reduktion mit *D*/BAI-H und einer letzten TBS-Schätzung synthetisiert werden. Diese Route ist in Schema 11 beschrieben.

Schema 11: Möglicher Syntheseweg von Aldehyd **42** aus Lacton **39**.

Nach der Öffnung des Lactons liegen allerdings eine Aldehydfunktion und eine Hydroxylgruppe vor. Die TBS Schätzung des sekundären Alkohols in der Anwesenheit des Aldehyds wäre sehr anspruchsvoll. Um dieses Problem zu umgehen, wurde versucht, Lacton **39** in einer Umesterung zu öffnen (Tabelle 5). Eine

Möglichkeit, das Lacton zu öffnen, bestand in der Reaktion von Lacton **39** mit Kaliumcarbonat.^[44] Eine Reaktion fand statt; das gewünschte Produkt konnte nicht identifiziert werden. Eine weitere Möglichkeit lag in der Reaktion von Lacton **39** mit Natriummethanolat.^[45] Auch hier wurden ausschließlich Nebenprodukte isoliert, doch kein gewünschtes Produkt.

Tabelle 5: Reaktionsbedingungen und Ausbeuten der Öffnung von Lacton **39** in einer Transesterifikation: (a: Zersetzung, b: Edukt teilweise reisoliert).

Lacton Öffnung

	Reagenzien	Lösungsmittel	t (h)	θ (°C)	η (%)
1	K ₂ CO ₃	MeOH	15	R.T	- ^a
2	NaOMe	MeOH	1	0 °C → R.T.	- ^b

Da die Öffnung des Lactons nicht erfolgreich war, wurde eine alternative Route angedacht. Auf diesem Weg würde kein Lacton aufgebaut und die Claisen-Reaktion könnte direkt mit Verbindung **35** durchgeführt werden (Tabelle 6). Es wurde versucht, Verbindung **35** mit Kaliummethylmalonat und Magnesiumchlorid mittels einer Kreuz-Claisen-Reaktion in Verbindung **44** umzusetzen. Diese Reaktion wurde entweder bei Raumtemperatur mit Imidazol^[46] oder bei 80 °C mit Triethylamin durchgeführt.^[47] Das gewünschte Produkt wurde nicht gebildet.

Tabelle 6: Reaktionsbedingungen und Ausbeuten der Transacylierung mittels Kreuz-Claisen-Reaktion zwischen Aldolprodukt **35** und dem Magnesium-Enolat des Kaliummethylmalonats (a: Edukt **35** reisoliert).

Cross-Claisen-Reaktion

	Reagenzien	Lösungsmittel	t (h)	θ (°C)	η (%)
1	MgCl ₂ , Imidazol, Kaliummethylmalonat	THF	20	R.T	- ^a
2	MgCl ₂ , Et ₃ N, Kaliummethylmalonat	CH ₃ CN	20	R.T. → 80 °C	- ^a

3.2 Zweite Route mit Grignard-Reaktion und Evans-Saksena-Reduktion als Schlüsselschritte

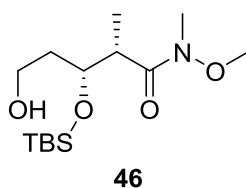
3.2.1 Weinrebamid-Bildung und Grignard-Reaktion

Eine Alternative zur Kreuz-Claisen-Reaktion liegt in der Veränderung des Evans Aldolprodukts **35** in ein Keton mittels Weinreb-Amid-Ketonsynthese. Dafür wurde Verbindung **35** mit dem Weinreb-Amid-Salz und Trimethylaluminium umgesetzt.^[48] Trotz vieler Versuche mit bis zu fünf Äquivalenten des Weinreb Salzes, neuer Trimethylaluminium-Lösung und längerer Reaktionszeit (bis zu 48 Stunden) konnte die maximale Ausbeute von 30% nicht erhöht werden. Die unterschiedlichen Bedingungen sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

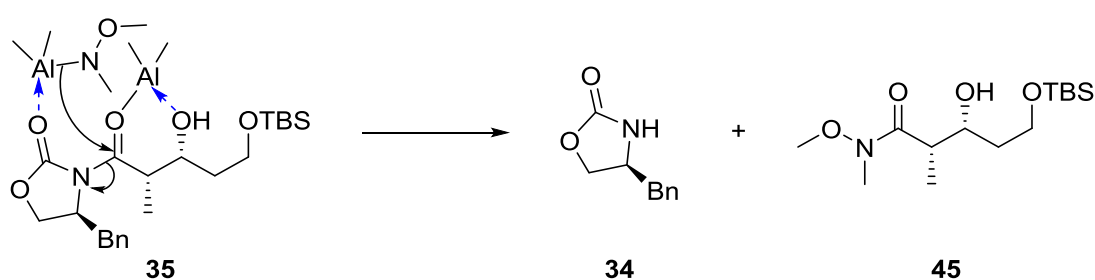
Tabelle 7: Reaktionsbedingungen und Ausbeuten (a: Produkt **45** und Zersetzung, b: Edukt **35** reisoliert).

	Reagenzien	Lösungsmittel	t (h)	θ (°C)	η (%)
1	AlMe ₃ , (MeO)MeNH•HCl (2 Äq.)	CH ₂ Cl ₂	20	-15 °C → R.T.	23 ^a
2	AlMe ₃ , (MeO)MeNH•HCl (3 Äq.)	CH ₂ Cl ₂	20	-15 °C → R.T.	27 ^a
3	AlMe ₃ , (MeO)MeNH•HCl (5 Äq.)	CH ₂ Cl ₂	20	-15 °C → R.T.	26 ^a
4	AlMe ₃ , (MeO)MeNH•HCl (3 Äq.)	CH ₂ Cl ₂	3	-78 °C	- ^b
5	AlMe ₃ , (MeO)MeNH•HCl (3 Äq.)	CH ₂ Cl ₂	20	-78 °C → -60 °C	- ^b
6	AlMe ₃ , (MeO)MeNH•HCl (3 Äq.)	CH ₂ Cl ₂	20	-78 °C → -50 °C	- ^b
7	AlMe ₃ , (MeO)MeNH•HCl (3 Äq.)	CH ₂ Cl ₂	10	-78 °C → -40 °C	- ^b
8	AlMe ₃ , (MeO)MeNH•HCl (3 Äq.)	CH ₂ Cl ₂	10	-78 °C → -30 °C	- ^b
9	AlMe ₃ , (MeO)MeNH•HCl (5 Äq.)	CH ₂ Cl ₂	20	-78 °C → -20 °C	17 ^a

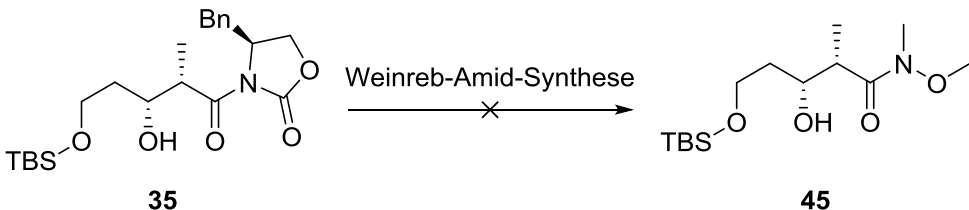
In der Literatur gibt es wenige Beispiele von Weinreb-Amid-Synthesen in Anwesenheit eines primären TBS-geschützten Alkohols.^[49] Verbindung **46** (Abbildung 22), in dem die TBS-Schutzgruppe von der primären zu der sekundären Alkoholfunktion gewandert ist, konnte häufig als Nebenprodukt isoliert und mit NMR-Spektroskopie identifiziert werden.

Abbildung 22: Nebenprodukt **46** der Weinreb-Amid-Synthese.

Der Stickstoff des Weinreb-Salzes greift nukleophil die Amidfunktion an und das Oxazolidinon wird abgespalten. Eine Weinreb-Amid wird erhalten (Schema 12).

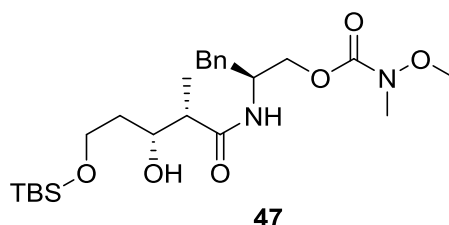
Schema 12: Mechanismus der Weinreb-Amid-Synthese und Bildung des gewünschten Produkts **45**.

Die Ausbeute der Weinreb-Amidbildung könnte mit *iso*-Propylmagnesiumchlorid-Lösung^[50] oder *iso*-Propylmagnesiumbromid-Lösung^[51] anstelle von Trimethylaluminium-Lösung verbessert werden (Tabelle 8). Es wurde deshalb versucht, das Weinrebamid des Aldolprodukts **35** aus dem Weinreb Salz mit *iso*-Propylmagnesiumbromid-Lösung zu synthetisieren.

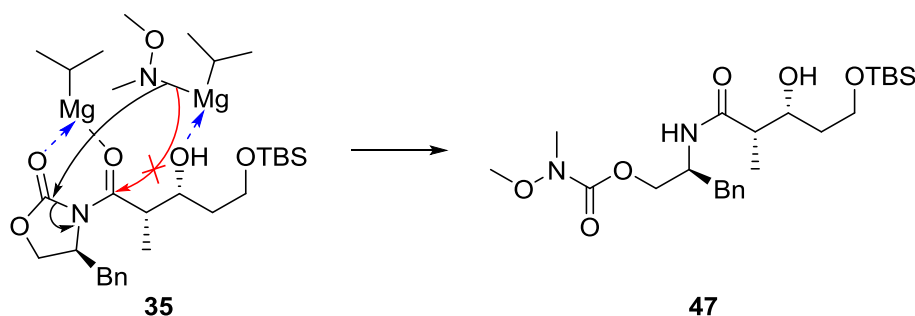
Tabelle 8: Weitere Reaktionsbedingungen und Ausbeuten der Weinreb-Amid-Bildung (a: Zersetzung, b: Nebenprodukt **47**).


	Reagenzien	Lösungsmittel	t (h)	θ (°C)	η (%)
1	<i>i</i> PrMgBr, (MeO)MeNH•HCl (4 Äq.)	THF	1	-10 °C → 0 °C	- ^a
2	<i>i</i> PrMgBr, (MeO)MeNH•HCl (3 Äq.)	THF	3	-15 °C → R.T.	- ^b
3	<i>i</i> PrMgBr, (MeO)MeNH•HCl (3 Äq.)	THF	20	-15 °C → R.T.	- ^b

Alle Produkte der Reaktion wurden mittels NMR analysiert. Es wurde festgestellt, dass das Hauptprodukt nicht das gewünschte Weinrebamid **45** sondern die offenkettige Verbindung **47** (Abbildung 23) war. Alle anderen Nebenprodukte stellten sich als Zersetzungsprodukte heraus.

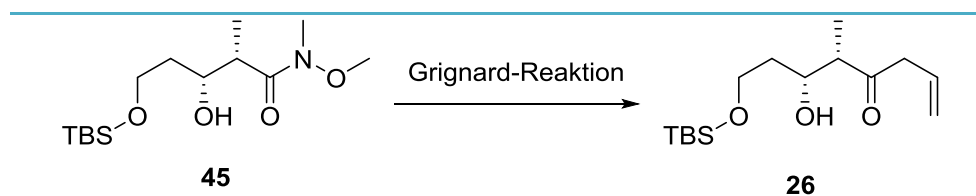
Abbildung 23: Nebenprodukt der Weinreb-Amid-Synthese aus Aldolprodukt **47**.

In diesem Fall greift der Weinreb-Amid-Stickstoff nukleophil die Amidfunktion des Oxazolidinons anstatt der Carbonylgruppe an und der fünf-gliedrige-Heterozyklus wird geöffnet (Schema 13). Das gewünschte Weinreb-Amid **45** wird nicht erhalten. Stattdessen bildete sich Nebenprodukt **47**.

Schema 13: Mechanismus der Weinreb-Amid-Synthese und Bildung des Nebenprodukts **47**.

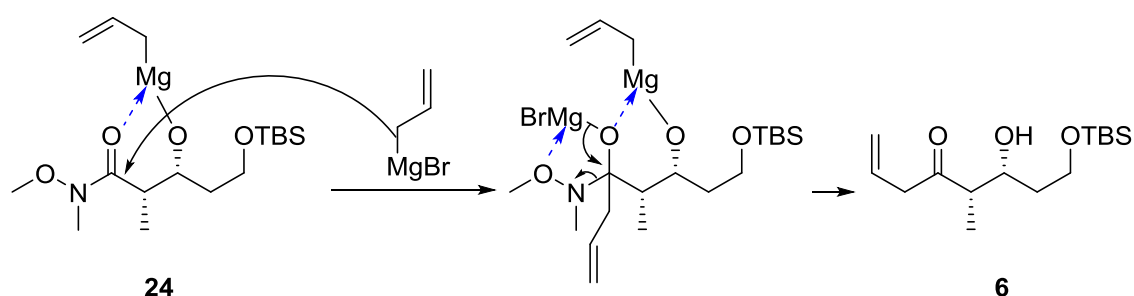
Obwohl Weinreb-Amid **45** nur in geringen Mengen synthetisiert werden konnte, wurde die Synthese des Nord-Fragments weitergeführt. Anschließend wurde eine Grignard-Reaktion durchgeführt.

Die Reaktion mit kommerziell erhältlichem Allylmagnesiumbromid verlief gut.^[52] Die Ausbeute der Reaktion zwischen Verbindung **45** und dem Grignard-Reagenz betrug nach 15 Minuten 69%. Die unterschiedlichen Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Tabelle 9: Reaktionsbedingungen und Ausbeuten der Grignard-Reaktion mit Allylmagnesiumbromid (a: Edukt **45** reisoliert)


	Reagenzien	Lösungsmittel	t (h)	θ (°C)	η (%)
1	AllylMgBr (1M Et ₂ O)	THF	0.25	0	81
2	AllylMgBr (1M Et ₂ O)	Et ₂ O	3	-40	- ^a

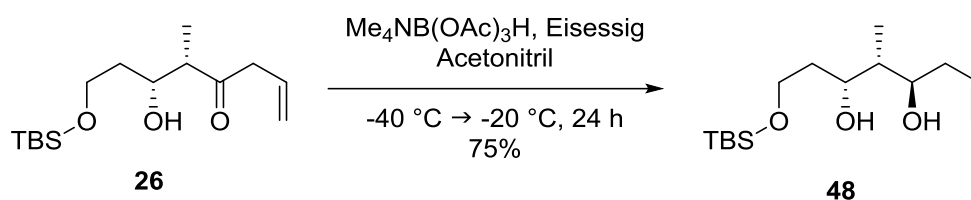
Der Vorteil eines Weinreb-Amids ist die Möglichkeit, ausschließlich ein Äquivalent Grignard-Reagenz zu addieren. Im Gegensatz zu einem Keton oder Aldehyd ist das Weinreb-Amid stabilisiert und dadurch kann das Grignard-Reagenz nicht ein zweites Mal reagieren (Schema 14).



Schema 14: Grignard-Addition zu einem Weinreb-Amid.

3.2.2 Evans-Saksena-1,3-*anti*-Reduktion und Acetonid-Methode

Für die Evans-Saksena-1,3-*anti*-Reduktion wurde zunächst das Keton des Fragments **26** mit Tetramethylammonium Triacetoxyborhydrid und Eisessig stereoselektiv zum Alkohol reduziert.^[53] Diol **48** wurde mit 75% Ausbeute erhalten (Schema 15).

Schema 15: Selektive 1,3-*anti* Reduktion von Verbindung **26**.

In Abbildung 24 ist der Übergangzustand dieser Reaktion skizziert, um die Bildung des gewünschten Produkts zu visualisieren. Das Triacetoxyborhydrid koordiniert mit der Hydroxylgruppe von Verbindung **26** in einem sechs-gliedrigen Übergangszustand, indem das Wasserstoffatom der Borverbindung an das Keton koordiniert. Dadurch wird in der folgende Reduktion des Ketons eine Hydroxylgruppe *anti* zur Hydroxylgruppe in Position C6 eingeführt.

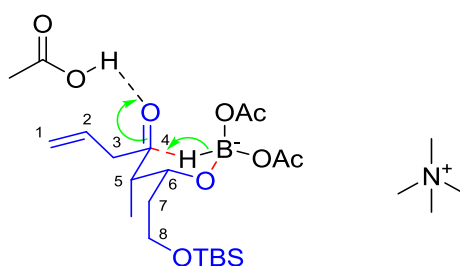
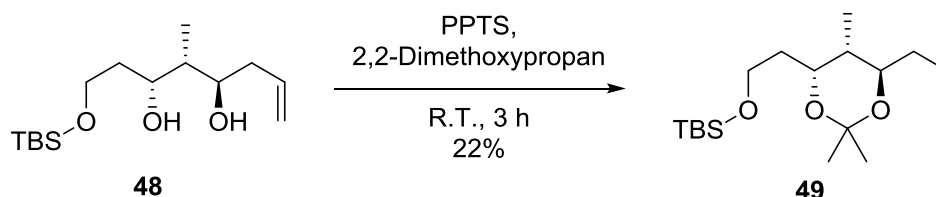
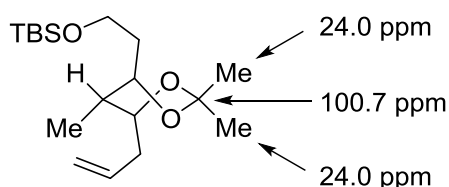


Abbildung 24: Übergangszustand der 1,3-anti-Reduktion.

Dieses Modell wurde durch Bildung eines Acetonids zwischen den beiden Hydroxylfunktionen überprüft.^[54] Diol **48** wurde in Acetonid **49** in 22% Ausbeute konvertiert (Schema 16).^[55]

Schema 16: Acetonid Bildung von Verbindung **48**.

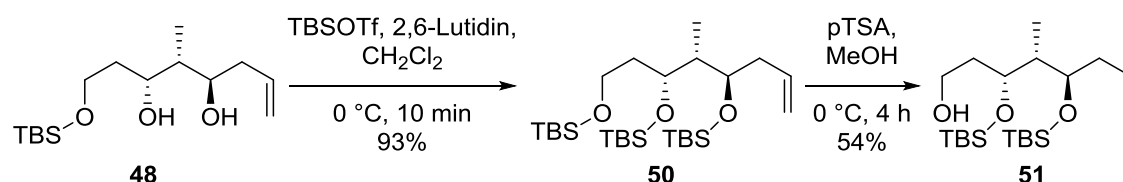
Acetonid **49** wurde mit $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ Spektren analysiert. Die erwartete Konformation ist *anti,syn*; der Cyclohexan Ring sollte demnach ein Twist-Boot ausbilden, wie in Abbildung 25 dargestellt. Die Symmetrie dieser Konformation ergibt zwei Methylgruppen des Acetonids in nahezu identischer Umgebung. Laut Literatur liegen im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum diese in der Nähe von 25 ppm und das quaternäre Kohlenstoffatom bei 101 ppm.^[54]

Abbildung 25: Twist-Boot des Acetonids **49**.

Tatsächlich wurden die beiden Methylgruppen des Hauptprodukts bei 24.0 ppm und das entsprechende quaternäre Kohlenstoffatom bei 100.7 ppm vorgefunden. Das beweist die gewünschte Konformation der Struktur **49**. Das andere Isomer tritt mit ungefähr 30% auf. Das ist im NMR Spektrum ersichtlich. Demnach wurde ein Diastereoisomeren-Überschuss von 40% erhalten. Die beiden Diastereoisomere konnten nicht durch Säulenchromatographie getrennt werden.

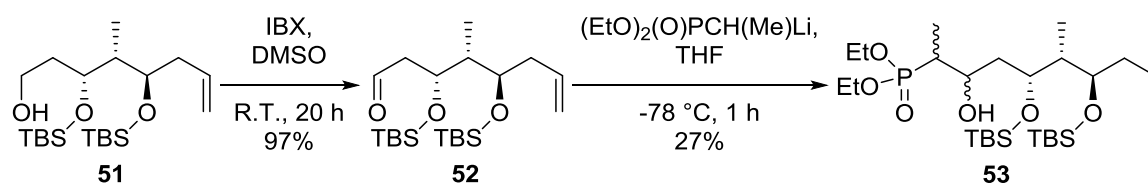
3.2.3 Schutzgruppen Differenzierung

Diol **48** wurde mit *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat und 2,6-Lutidin an beiden freien Hydroxylgruppen geschützt. Die vollständig TBS-geschützte Verbindung **50** wurde mit 93% Ausbeute erhalten. Anschließend wurde Verbindung **50** mit Toluol-4-sulfonsäure umgesetzt und die TBS-Schutzgruppe vom primären Alkohol selektiv abgespalten.^[56] Alkohol **51** wurde nach vier Stunden mit 54% Ausbeute gebildet. Eine selektive Abspaltung der primären TBS-Schutzgruppe mit Camphersulfonsäure^[57] führte zu einer schlecht trennbaren Mischung (Schema 17).

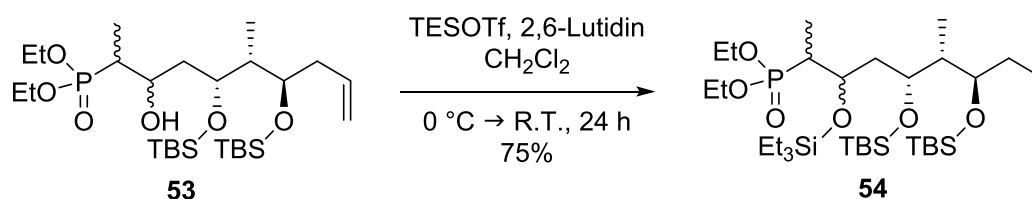
Schema 17: TBS-Schützung von Verbindung **48** und selektiver Abspaltung der TBS-Gruppe der primären Hydroxyfunktion.

3.2.4 Bildung des Hydroxyphosphonats

Um die Kupplung mit dem Phosphonat zu ermöglichen, wurde die primäre Hydroxyfunktion der Verbindung **51** zum Aldehyd oxidiert. Alkohol **51** wurde mit 2-Iodoxybenzoesäure umgesetzt und Aldehyd **52** wurde mit 97% Ausbeute erhalten.^[58] Zunächst reagierte Diethylethylphosphonat mit *n*-Butyllithium und das Anion reagierte mit Verbindung **52**.^[59] Das gewünschte Kupplungsprodukts **53** wurde mit 27% Ausbeute synthetisiert (Schema 18).

Schema 18: IBX-Oxidation und anschließende Addition des Phosphonat-Anions an Verbindung **51**.

Die freie Hydroxylgruppe von Verbindung **53** wurde mit Triethylsilyltrifluormethansulfonat (TESOTf) geschützt, um diese von den beiden TBS-geschützten Funktionen zu differenzieren. Die vollständig geschützte Verbindung **54** wurde mit 75% Ausbeute erhalten (Schema 19).

Schema 19: TES-Schützung der freien Hydroxylgruppe der Verbindung **53**.

Das Nord-Fragment wurde bis auf die letzte Stufe synthetisiert. Die vollständige Synthese endet mit der Ozonolyse der terminalen Doppelbindung, die zum Aldehyd führt. Diese erste Syntheseroute führte zur Verbindung **54** mit 1% Gesamtausbeute über elf Stufen. Um die Synthese des Nord-Fragments zu optimieren, sollen die Ausbeuten der Weinreb-Amid-Bildung und der Phosphonat-Einführung erhöht werden.

3.3 Dritte Route und Optimierung der Synthese

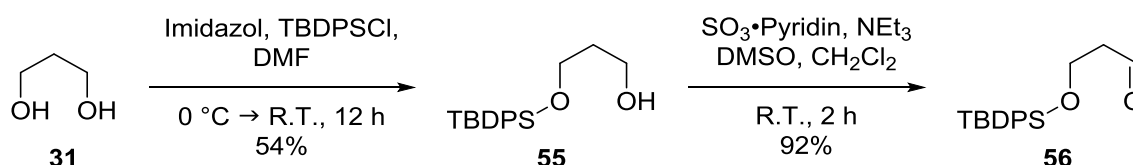
Eine mögliche Erklärung für die niedrige Ausbeute der Weinreb-Amid-Synthese von Verbindung **35** liegt in der Anwesenheit der TBS Schutzgruppe. Dieses Verhalten ist bekannt^[50-51] und könnte laut Literatur unter Verwendung einer TBDPS-Schutzgruppe anstelle von TBS umgangen werden.^[60] Da die TBDPS-Schutzgruppe 250 Mal schwieriger als die TBS-Schutzgruppe abzuspalten ist, wurde sie in ersten Versuchen nicht verwendet.^[61]

Nach der Synthese von Hydroxyphosphonat **53** sollte eine basische Aufarbeitung ($\text{pH} \geq 8$) durchgeführt werden, um die Eliminierung von Wasser und die Bildung einer Doppelbindung in α -Position zum

Phosphonat zu vermeiden. Die Synthese des Nord-Fragments **24** wurde mit dieser alternativen Route durchgeführt.

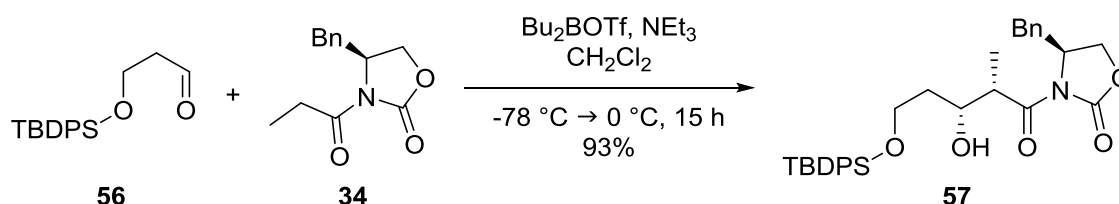
3.3.1 Einführung einer TBDPS-Schutzgruppe und Evans-Aldol-Reaktion

Die ersten vier Stufen der Synthese des TBDPS-geschütztem Weinreb-Amids **58** (Schema 22) sind in der Literatur beschrieben.^[60, 62] Zunächst wurde 1,3-Propandiol (**31**) mit TBDPS zu Verbindung **55** umgesetzt und die Hydroxyfunktion mit dem Schwefeltrioxid-Pyridin Komplex unter Parikh-Doering-Bedingungen oxidiert.^[60, 63] Mit dieser Methode wurde der gewünschte Aldehyd **56** in zwei Stufen mit 50% Ausbeute synthetisiert (Schema 20).



Schema 20: Mono-TBDPS-Schutzung und Parikh-Doering-Oxidation von Propan-1,3-diol (**31**).

Anschließend wurde eine Aldol-Reaktion von Aldehyd **56** und Evans-Auxiliar **34** mit Dibutylbortrifluormethansulfonat und Triethylamin durchgeführt und das gewünschte Evans-Aldolprodukt **57** mit 93% Ausbeute erzeugt (Schema 21).^[62]

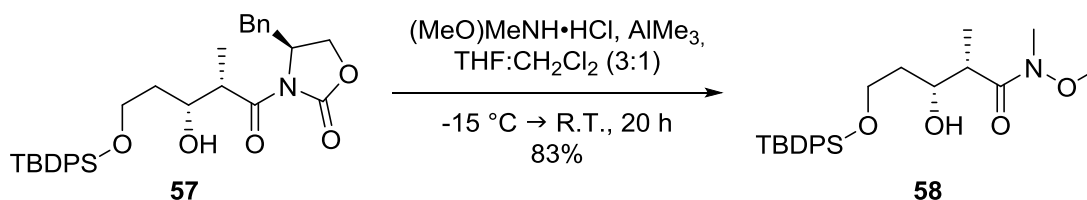


Schema 21: Evans Aldol Reaktion zwischen Aldehyd **56** und Oxazolidinon **34**.

Entsprechend dem Zimmerman-Traxler-Übergangszustand entsteht Verbindung **57** *syn*-selektiv, wobei das Evans-Auxiliar den facialen Angriff steuert (siehe Kapitel 3.1.1, Abbildung 21).

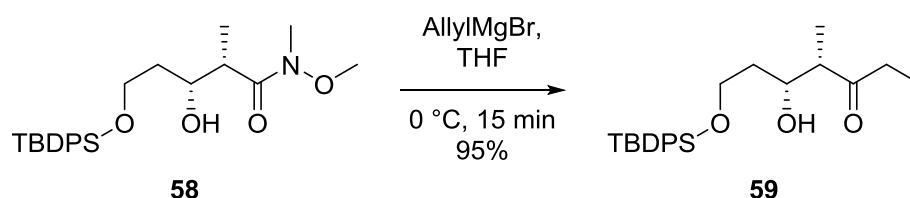
3.3.2 Weinrebamid-Bildung und Grignard-Reaktion

Das Evans-Auxiliar der Verbindung **57** wurde gegen Weinreb-Amid **58** ausgetauscht und Verbindung **58** wurde ohne Nebenprodukt mit 83% Ausbeute gebildet (Schema 22). Dies entspricht einer Verdreifachung der Ausbeute im Gegensatz zur Reaktion unter Verwendung einer TBS-Schutzgruppe (siehe Kapitel 3.2.1).^[62]



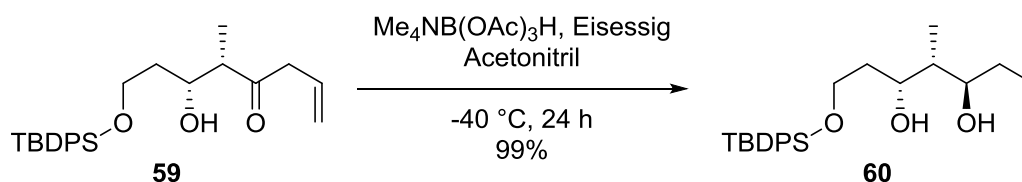
Schema 22: Synthese des Weinrebamids aus dem Aldolprodukt **57**.

Für die Grignard-Reaktion wurde Allylmagnesiumbromid hergestellt.^[64] Die Reaktion zwischen Verbindung **58** und synthetischem bzw. kommerziellem Allylmagnesiumbromid ergab vergleichbare Ergebnisse mit einer Ausbeute von 95% nach 15 Minuten (Schema 23).^[52]

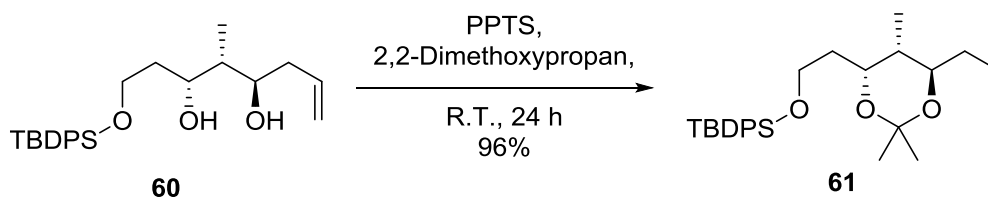
Schema 23: Grignard Reaktion mit Allylmagnesiumbromid und Weinreb-Amid **58**.

3.3.3 Evans-Saksena-1,3-*anti*-Reduktion und Acetonid-Bildung

Anschließend wurde das Keton des Fragments **59** mit Tetramethylammonium Triacetoxyborhydrid und Eisessig zum sekundären Alkohol reduziert.^[53] Diol **60** wurde mit 75% Ausbeute erhalten (Schema 24).

Schema 24: Selektive 1,3-*anti*-Reduktion von Verbindung **59**.

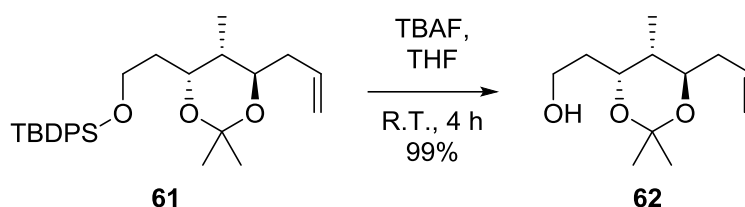
Die Reduktion verläuft *anti*-selektiv in Bezug auf die β -Hydroxylgruppe. Die Reaktion findet über einen sechs-gliedrigen Übergangszustand statt, wie in Kapitel 3.2.2 (Abbildung 24) beschrieben. Um den Diastereoisomeren-Überschuss zu überprüfen (Abbildung 25)^[54] und um die TBDPS-Abspaltung selektiv zu ermöglichen, wurde Diol **60** in Acetonid **61** in 96% Ausbeute überführt (Schema 25).^[55]

Schema 25: Acetonid Bildung von Verbindung **60**.

Verbindung **61** wurde mit $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ Spektren analysiert. Die erwartete Konformation ist *anti,syn*; der Cyclohexanring sollte demnach ein Twist-Boot ausbilden, wie in Kapitel 3.2.2 beschrieben. Die Symmetrie dieser Konformation ergibt zwei Methylgruppen des Acetonids in nahezu identischer Umgebung. Laut Literatur liegen im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum diese in der Nähe von 25 ppm und das quaternäre Kohlenstoffatom bei 101 ppm.^[54] Tatsächlich wurden die beide Methylgruppen des Produkts bei 24.7 ppm und das entsprechende quaternäre Kohlenstoff bei 100.7 ppm identifiziert. Kein Nebenprodukt konnte im NMR-Spektrum identifiziert werden. Dies beweist die gewünschte Konformation der Struktur **61** in einen Diastereoisomeren-Überschuss von 99%.

3.3.4 Bildung des Hydroxyphosphonats und Ozonolyse

Anschließend wurde Verbindung **61** mit Tetrabutylammoniumfluorid umgesetzt, um die TBDPS-Schutzgruppe des primären Alkohols selektiv abzuspalten.^[65] Alkohol **62** wurde nach vier Stunden mit 99% Ausbeute gebildet (Schema 26).

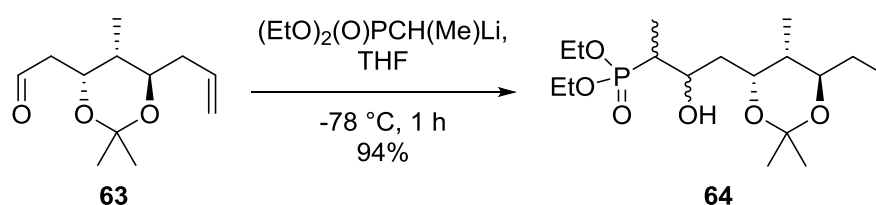
Schema 26: TBDPS-Abspaltung zu Erhaltung des primären Alkohols **61**.

Um die Kupplung mit dem Phosphonat zu ermöglichen, wurde die primäre Hydroxylfunktion der Verbindung **62** zu Aldehyd oxidiert. Es wurde wie zuvor versucht (siehe Kapitel 3.2.4), Alkohol **62** mit 2-Iodoxybenzoesäure^[58] umzusetzen, jedoch wurden nur geringe Ausbeuten erzielt und das Acetonid abgespalten. Daraufhin wurde die Oxidation mit dem Dess-Martin-Periodinan durchgeführt und Aldehyd **63** ohne Acetonidverlust in 93% Ausbeute erhalten.^[59, 66] Die eingesetzten Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 10 aufgelistet.

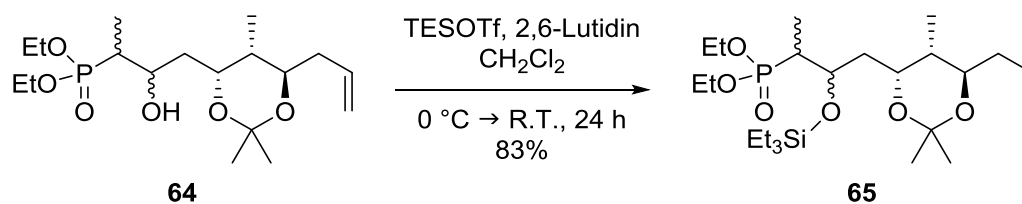
Tabelle 10: Reaktionsbedingungen für die Oxidation von Alkohol **X** zu Aldehyd **X**.

	Reagenzien	Lösungsmittel	t (h)	θ (°C)	η (%)
1	IBX	DMSO	20	R.T.	36
2	DMP, NaHCO ₃	CH ₂ Cl ₂	1.5	R.T.	97

Für die anschließende Addition reagierte zunächst Diethylethylphosphonat mit *n*-Butyllithium. Das Anion wurde mit Aldehyd **63** umgesetzt.^[59] Das gewünschte Kupplungsprodukt **64** wurde in 94% Ausbeute isoliert (Schema 27).

Schema 27: Addition des Phosphonat-Anions an Aldehyd **63**.

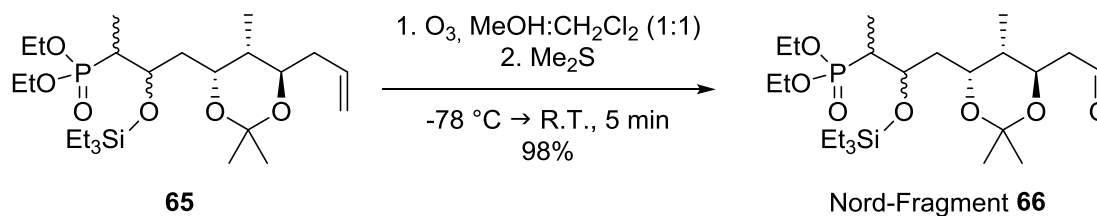
Die freie Hydroxylgruppe von Verbindung **64** wurde daraufhin mittels Triethylsilyltrifluormethansulfonat (TESOTf) geschützt. Die geschützte Verbindung **65** wurde in 83% Ausbeute erhalten (Schema 28).

Schema 28: TES-Schätzung der freien Hydroxylgruppe der Hydroxyphosphonat **64**.

Die Doppelbindung kann entweder mit Ozon oder alternativ mit Osmiumtetroxid und Natriumperiodat in den Aldehyd überführt werden. Aufgrund der erwarteten Instabilität von Aldehyd **66** wurde diese Stufe

erst nach der kompletten Synthese des Süd-Fragments durchgeführt, so dass die beiden Fragmente sofort zusammen in einer Olefinierung umgesetzt werden können.

Die terminale Doppelbindung wurde mit Ozon zum Aldehyd oxidiert^[67] und Aldehyd **66** wurde in sehr kurzen Reaktionszeiten (fünf Minuten) synthetisiert. Die Ausbeute war beständig über 95%. Die Aufarbeitung konnte entweder mit Triphenylphosphin oder Dimethylsulfid durchgeführt werden. Das Dimethylsulfid wurde bevorzugt, weil Aldehyd **66** nicht von dem Triphenylphosphinoxid getrennt werden konnte (Schema 29).



Schema 29: Finale Stufe der Synthese des Nord-Fragments.

Der Aufbau des Nord-Fragments wurde optimiert und es wurde mit 20% Gesamtausbeute über zwölf Stufen synthetisiert.

4 Synthetische Darstellung des Süd-Fragments

4.1 Synthese des alpha-chiralen Aldehyds 30

4.1.1 Einführung einer Schutzgruppe und Oxidation zur Carbonsäure

Zunächst sollte eine Hydroxylgruppe des kommerziell erhältlichen 1,12-Dodecandiol (**70**) geschützt werden (Tabelle 11). Es bot sich der Einsatz der PMB-Schutzgruppe an, weil sie gegenüber vielen Reaktionsbedingungen stabil ist.^[68] *Para*-Methoxybenzylalkohol (**67**) wurde mit Thionylchlorid und Benzotriazol umgesetzt, um das *para*-Methoxybenzylchlorid PMBCl (**68**) darzustellen.^[69] Als Alternative für die Chlorid-Spezies konnte das *para*-Methoxybenzylbromid (PMBBr) (**67**) synthetisiert werden. *Para*-Methoxybenzylalkohol (**69**) wurde mit Phosphortribromid umgesetzt, um Bromid **69** darzustellen.^[70] Das gewünschte Produkt wurde quantitativ erhalten.

Mit den entsprechenden Reagenzien **68** und **69** wurde Diol **70** anschließend PMB-geschützt. Das Alkoholat von Diol **70** konnte mit PMBCl und katalytischen Mengen Tetrabutylammoniumiodid PMB-geschützt werden. Die Reaktionsmischung musste unbedingt 48 Stunden unter Rückfluss erhitzt werden, um gute Ausbeuten zu erhalten.^[71] PMBBr konnte unter den gleichen Bedingungen eingesetzt werden. Obwohl PMBBr reaktiver als PMBCl, ist wurde der geschützte Alkohol **71** mit niedrigerer Ausbeute synthetisiert. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

Tabelle 11: Reaktionsbedingungen und Ausbeuten der PMB-Schätzung von Diol **X** (a: Ausbeute Produkt und Edukt reisoliert).

	Reagenzien	Lösungsmittel	t (h)	θ (°C)	η (%)
1	NaH, PMBCl 68 , TBAI	THF	24	R.T.	31 ^a
2	NaH, PMBCl 68 , TBAI	THF	48	Rückfluss	74
3	NaH, PMBBr 69 , TBAI	THF	48	Rückfluss	59

Anschließend wurde der geschützte Alkohol **71** in einer Jones-Oxidation umgesetzt, um Carbonsäure **72** quantitativ zu erhalten (Eintrag 1 in Tabelle 12).^[72] Die Ausbeuten der Jones-Oxidation waren nicht reproduzierbar. Deshalb wurde entschieden, eine alternative Oxidation zu verwenden. Zunächst wurde ein anderes Chrom-Derivat, das Cornforth-Reagenz (Pyridiniumdichromat), in einer Corey-Schmidt-Oxidation eingesetzt. Keine Nebenprodukte wurden beobachtet, dennoch verblieb die Ausbeute niedrig bei nur 29% (Eintrag 2 in Tabelle 12).^[73]

Anschließend wurde die Oxidation zur Carbonsäure in zwei Stufen durchgeführt. Mit der Parikh-Doering-Oxidation wurde der primäre Alkohol zum Aldehyd oxidiert und mit der Pinnick-Kraus-Oxidation (Lindgren-Oxidation) zur Carbonsäure oxidiert. Der Aldehyd wurde nicht isoliert und direkt in der zweiten Stufe umgesetzt. Nach kompletter Oxidation mittels Natriumchlorit wurde Carbonsäure **72** mit 83% Ausbeute über zwei Stufen synthetisiert (Eintrag 3 in Tabelle 12).^[74]

Es wurde ebenfalls versucht, die Carbonsäure mittels einer TEMPO-katalysierten Oxidation zu erhalten. Diese Methode ermöglicht eine sanfte Oxidation in einer einzigen Stufe vom primären Alkohol in die Carbonsäure. In einem ersten Versuch wurde die katalysierte TEMPO-Oxidation unter Zusatz von Poly[4-(dimethoxy iod)]styrol durchgeführt.^[75] Es wurde beschrieben, dass dieses Polymer die Oxidation vom Aldehyd zur Carbonsäure ermöglicht. Im Fall der Oxidation von Alkohol **71** konnte die gewünschte

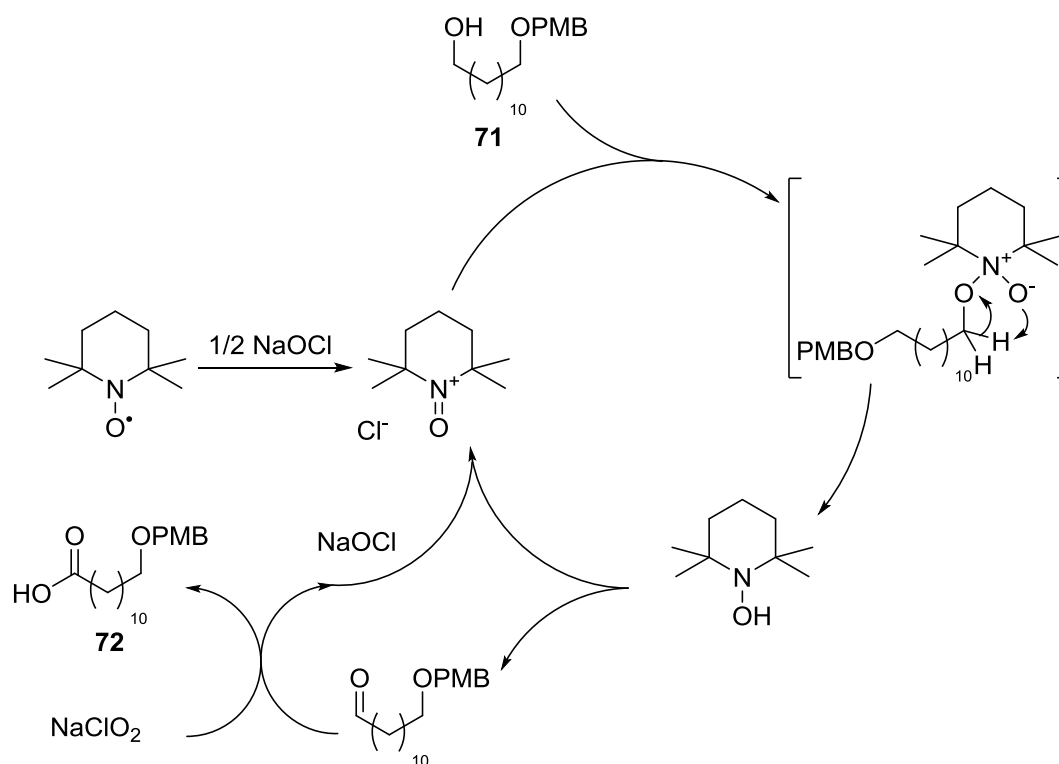
Carbonsäure nur mit 17% Ausbeute isoliert werden (Eintrag 4 in Tabelle 12). Die anderen Fraktionen bestanden aus Zersetzungsprodukten.

Die Zhao-Anelli-Oxidation ist eine mildere TEMPO-katalysierte-Oxidation, die Natriumchlorit und Natriumhypochlorit verwendet.^[76] Die Reaktion wurde in einer Mischung aus Acetonitril und Wasser bei neutralem pH-Wert und 35 °C durchgeführt. Die Bildung der gewünschten Carbonsäure war quantitativ und damit die bevorzugte Oxidation in der Süd-Fragment Synthese (Eintrag 5). Dies ist in Tabelle 12 aufgeführt.

Tabelle 12: Reaktionsbedingungen und Ausbeuten der Oxidation von Alkohol **71** zur Carbonsäure **72**.

	71		72		
	Reagenzien	Lösungsmittel	t (h)	θ (°C)	η (%)
1	CrO ₃ /H ₂ SO ₄ /H ₂ O	Aceton	2	-10 °C → R.T.	100
2	PDC	DMF	16	0 °C → R.T.	29
3	1. SO ₃ •Pyridin, NEt ₃ , 2. NaOCl ₂ , NaH ₂ PO ₄ , 2-Methyl-2-Buten	1. DMSO, CH ₂ Cl ₂ 2. t-BuOH, H ₂ O	1 0.5	R.T.	83 (ü. 2 S.)
4	TEMPO, PSDIB	Aceton	8	R.T.	17
5	TEMPO, NaOCl, NaOCl ₂	H ₂ O (pH 7), MeCN	16	35	99

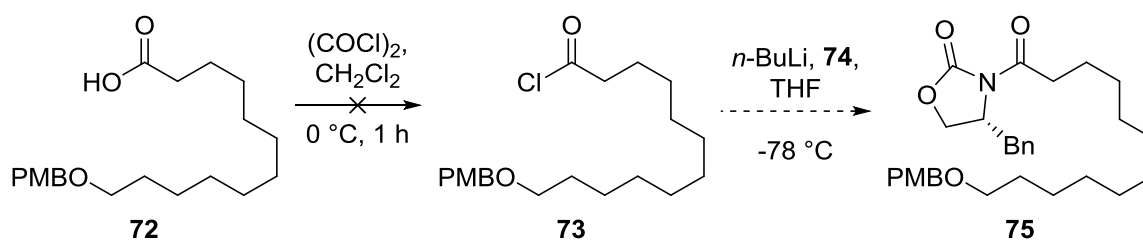
Bei der Zhao-Anelli-Reaktion handelt sich um einen zyklischen Mechanismus, indem TEMPO katalytisch eingesetzt wird und Natriumhypochlorit das Oxidationsmittel ist (Schema 30). Das TEMPO Radikal reagiert mit einem halben Äquivalent Natriumhypochlorit, und *N*-Oxopiperidiniumsalz wird gebildet. Es reagiert nukleophil mit dem Alkohol. Das Intermediat lagert sich um, und der Aldehyd und Piperidinol werden gebildet. Der Aldehyd reagiert nun mit einem Äquivalent Natriumchlorit, um die gewünschte Carbonsäure zu erhalten. Das entstandene Natriumhypochlorit reagiert mit dem Piperidinol und das aktive *N*-Oxopiperidiniumsalz wird zurückgewonnen.

Schema 30: Mechanismus der Zhao-Anelli-Oxidation zur Carbonsäure **72**.

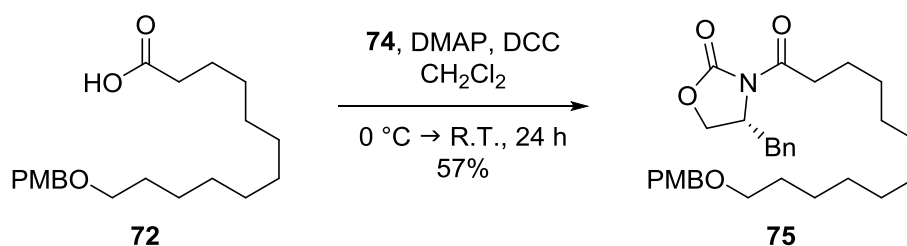
4.1.2 Asymmetrische-Methylierung nach Evans

Wie in der Literatur beschrieben, konnte (*R*)-4-Benzyl-2-oxazolidinon (**74**) in vier Stufen aus *D*-Phenylalanin hergestellt werden.^[77] Das gewünschte (*R*)-Evans-Auxiliar wurde mit 75% Ausbeute über vier Stufen synthetisiert.

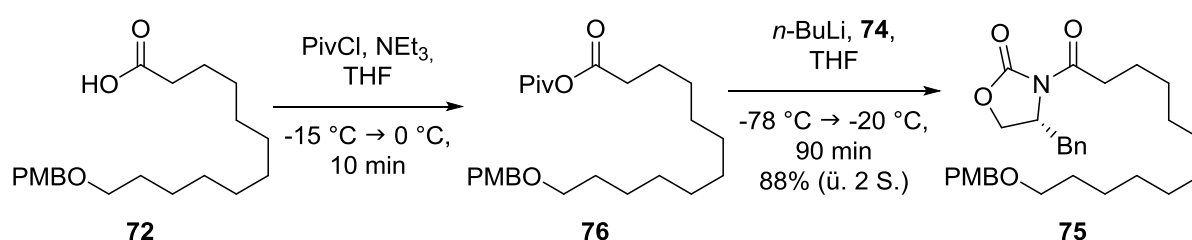
Anschließend wurde versucht, Carbonsäure **72** mit Oxalylchlorid in das entsprechende Carbonsäurechlorid **73** zu überführen. Die Reaktion zwischen (*4R*)-Benzyl-2-oxazolidinon (**74**), *n*-Butyllithium und Carbonsäurechlorid **73** war nicht erfolgreich.^[78] Vermutlich ist das Säurechlorid entweder instabil oder wird intramolekular maskiert (Schema 31).

Schema 31: Synthese von Oxazolidinon **75** basierend auf der Evans-Reaktion.

(*4R*)-Benzyl-2-oxazolidinon (**74**) konnte aber direkt mit Carbonsäure **72**, Dimethylaminopyridin und Dicyclohexylcarbodiimid^[79] umgesetzt werden. Die Ausbeute war gering und überschritt nicht 60% (Schema 32).

Schema 32: Kondensation zwischen Carbonsäure **72** und dem (4R)-Benzyl-2-oxazolidinon (**74**).

Die Reaktivität von Verbindung **72** sollte vor der Kupplung mit dem Evans-Auxiliar erhöht werden. Dafür wurde Carbonsäure **72** mit Pivaloylchlorid und Triethylamin umgesetzt, um das unsymmetrische Pivalinsäureanhydrid zu erhalten. Das gemischte Anhydrid **76** reagierte ohne Aufarbeitung mit (4R)-Benzyl-2-oxazolidinon (**74**) und *n*-Butyllithium.^[80] Die gewünschte Verbindung **75** wurde in 88% Ausbeute über zwei Stufen erhalten (Schema 33).

Schema 33: Konversion von Carbonsäure **72** in das gemischte Anhydrid **76** und Kondensation mit Oxazolidinon **74** basierend auf der Evans-Reaktion.

Anschließend wurde die asymmetrische Methylierung nach dem Evans-Protokoll durchgeführt.^[81] Die Reaktion zwischen Natrium-bis(trimethylsilyl)amid und Evans-Edukt **75** führte ausschließlich zu Zersetzungsprodukten. Mit Lithium-bis(trimethylsilyl)amid konnte der Kohlenstoff in α -Position zur Amidfunktion deprotoniert werden, und die Methylierung konnte asymmetrisch erfolgen. Das asymmetrische Produkt **77** wurde mit 68% Ausbeute erhalten. Dies ist in Tabelle 13 zusammengefasst.

Tabelle 13: Reaktionsbedingungen und Ausbeuten der asymmetrische-Methylierung nach Evans von Verbindung **15** (a: Zersetzung)

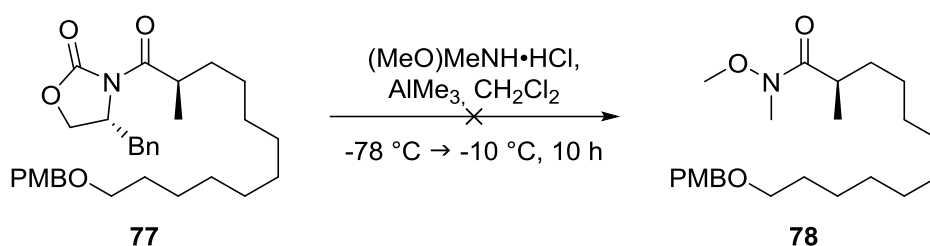
Reaction scheme showing the asymmetric methylation of Evans auxiliary **75** to product **77**.

	Reagenzien	Lösungsmittel	t (h)	θ (°C)	η (%)
1	NaHMDS, MeI	THF	12	-78 °C → R.T.	- ^a
2	LiHMDS, MeI	THF	15	-78 °C → R.T.	68

4.1.3 Weinreb-Amid-Bildung und Oxidation zur Carbonsäure

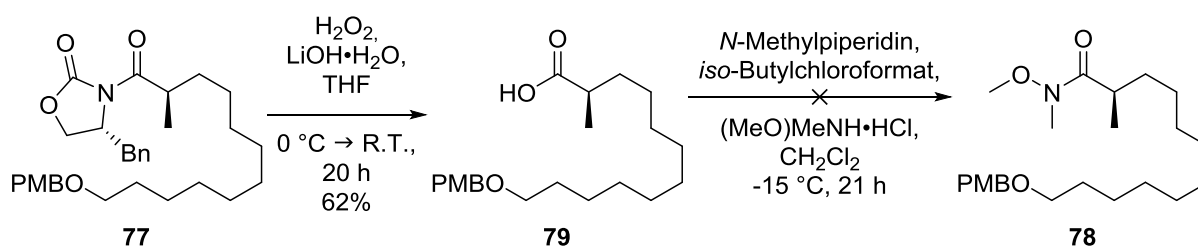
Zunächst wurde versucht, das Weinreb-Amid von Verbindung **77** zu synthetisieren. Die direkte Reaktion zwischen dem Weinreb Salz und Verbindung **77** mit Trimethylaluminium in Dichlormethan konnte nicht durchgeführt werden. Diese Weinreb-Amid-Synthese wurde beschrieben für Carbonylverbindungen, in denen eine Hydroxylgruppe in β -Position vorhanden ist (Schema 12, Kapitel 3.2.1).^[48] Die Abwesenheit der

Hydroxylgruppe in β -Stellung zum Amid verhinderte die Trimethylaluminium Koordination mit Verbindung **77**; es wurde kein Produkt **78** gebildet und Edukt **77** reisoliert (Schema 34).



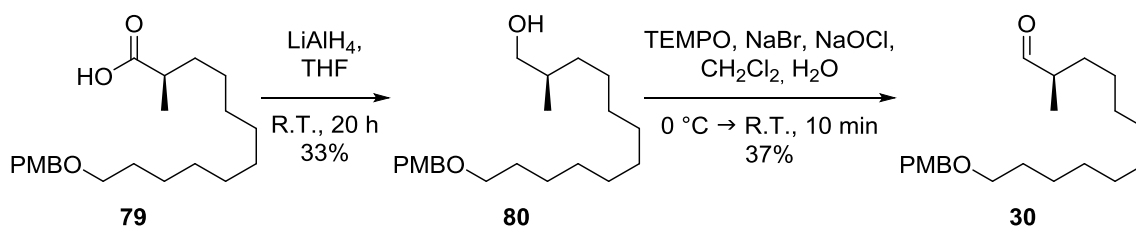
Schema 34: Reaktion zwischen Aldolprodukt **77** und dem Weinreb-Salz.

Eine alternative Syntheseroute verläuft über die Carbonsäure, die durch den Umsatz mit Wasserstoffperoxid und Lithiumhydroxid aus Verbindung **77** erhalten wurde.^[82-83] Anschließend wurde versucht, Carbonsäure **79** mit dem Weinreb-Salz und *N*-Methylpiperidin sowie *iso*-Butylchloroformat umzusetzen.^[83] Diese Reaktion war ebenfalls nicht erfolgreich (Schema 35).



Schema 35: Bildung des Weinreb-Amids Oxidation von Verbindung **77** zur Carbonsäure **79** und Reaktion mit dem Weinreb-Salz.

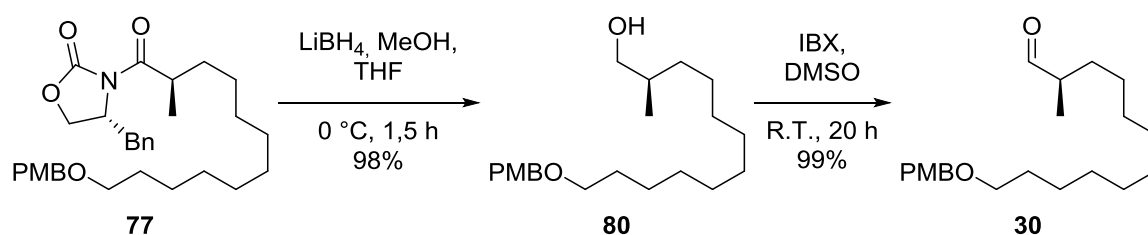
Deshalb wurde Carbonsäure **79** mit Lithiumaluminiumhydrid zum Alkohol **80** reduziert.^[84] Die Ausbeute war mit 33% relativ gering. Schließlich wurde Alkohol **80** über eine TEMPO Oxidation in nur 10 Minuten zum Aldehyd **30** oxidiert (Schema 36).^[33]



Schema 36: Umsetzung von Carbonsäure **79** in Aldehyd **30**.

4.1.4 Direkte Reduktion zum Alkohol und Oxidation zum Aldehyd

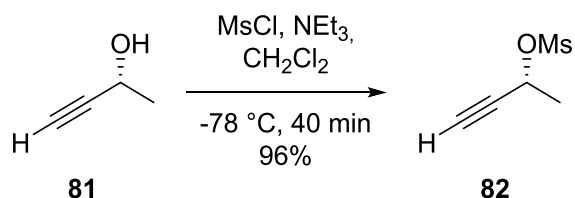
Ein kurzer und effizienter Weg bestand in der direkten Reduktion von Oxazolidinon **77** zum Alkohol **80**. Das erhaltene Produkt **77** wurde zunächst mit Lithiumborhydrid und Methanol zu Alkohol **80** reduziert^[85] und anschließend mit 2-Iodoxybenzoesäure zum (2*R*)-Methyl-Aldehyd **30** oxidiert (Schema 37).^[58]

Schema 37: Umsetzung von Oxazolidinon **77** in Aldehyd **30**.

Wegen der erwarteten Instabilität dieses asymmetrischen α -methylierten Aldehyds, wurde Verbindung **30** direkt in der nächsten Stufe eingesetzt.

4.2 Studien zur Marshall-Reaktion

Die Marshall-Reaktion wurde zwischen Verbindung **30** und dem Mesylat von (*R*)-But-3-yn-2-ol (**81**) durchgeführt (Tabelle 14).^[86] Dafür wurde zunächst (*R*)-But-3-yn-2-ol (**81**) unter Verwendung von Mesylchlorid und Triethylamin in Mesylat **82** in 95% Ausbeute umgesetzt (Schema 38).^[87]

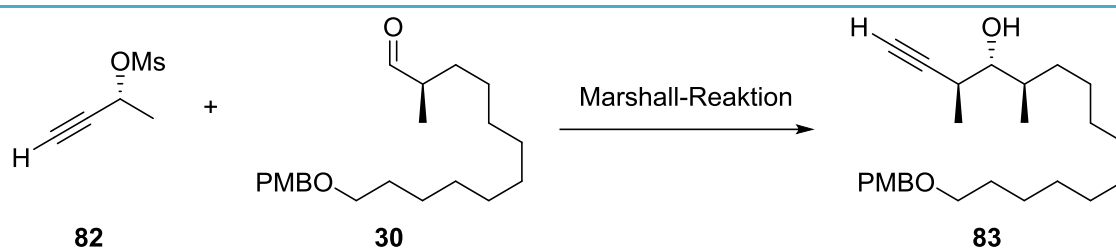
Schema 38: Synthese des Mesylats **82** von (*R*)-But-3-yn-2-ol (**81**).

Die Kupplung kann entweder mit $[1,1'\text{-Bis}(\text{diphenylphosphin})\text{-ferrocen}]\text{-dichlorpalladium}^{\text{II}}$ (im Komplex mit Dichlormethan oder solitär) und Indiumiodid^[88] oder mit Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium⁰ und Diethylzink^[89] durchgeführt werden.

4.2.1 Indiumiodid oder Diethylzink als Reagenzien

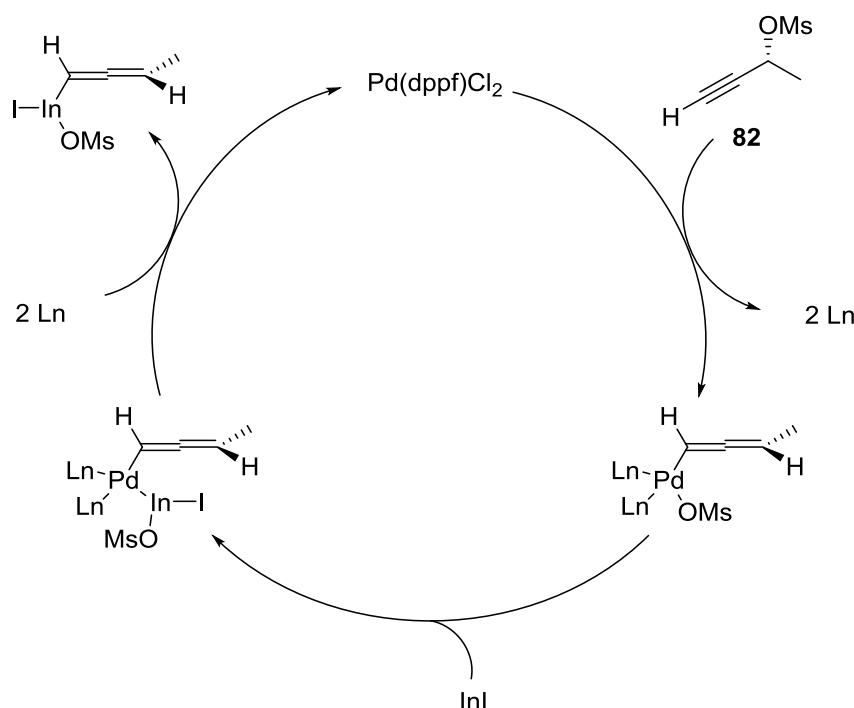
Die Marshall-Reaktion wurde unter unterschiedlichen Konditionen durchgeführt. Diese Bedingungen sind in Tabelle 14 zusammengefasst. Es wurde festgestellt, dass die Reaktionen mit Diethylzink unbestimmte Nebenprodukte produzierten, während die Reaktionen mit Indiumiodid sauberer verliefen. Es ist denkbar, dass unter diesen Bedingungen der Aldehyd **30** instabil ist.

Die anderen Bedingungen für die Marshall-Reaktion verwenden Hexamethylphosphorsäuretriamid und Indiumiodid. Der violette Feststoff ist einfach handhabbar, aber teuer und nur stabil unter inerter Atmosphäre. Der Unterschied zwischen dem Katalysator aus $[1,1'\text{-Bis}(\text{diphenylphosphino})\text{-ferrocen}]\text{-dichlorpalladium}^{\text{II}}$ und aus $[1,1'\text{-Bis}(\text{diphenylphosphino})\text{-ferrocen}]\text{-dichlorpalladium}^{\text{II}}$ -Dichlormethan Komplex ist gering, aber der zweite ergab leicht bessere Ausbeuten. Die Reaktion verlief besser nach kürzerer Reaktionszeit (zwei Stunden) in 93% Ausbeute. Bei längeren Zeiten (24 Stunden) zersetzte sich vermutlich das Marshall-Produkt und die Reaktionsausbeute war deutlich geringer (59%). Es wurden zunächst die Reaktionsbedingungen des sechsten Eintrags der Tabelle 14 für die Marshall-Reaktion verwendet.

Tabelle 14: Reaktionsbedingungen und Ausbeuten der Marshall-Reaktion zwischen Mesylat **82** und Aldehyd **30**. (a: Schwierige Isolierung des gewünschten Produkts)

	Äq. (82)	Palladium Quelle (5 mol%)	Zusatz	Lösungsmittel (v:v)	t (h)	θ (°C)	η (%)
1	2.0	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	Et_2Zn	THF	24	0°C → R.T.	9 ^a
2	3.0	$\text{Pd}(\text{OAc})_2, \text{PPh}_3$	Et_2Zn	THF	5	0°C → R.T.	12 ^a
3	1.2	$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$	InI	THF:HMPA (3:1)	24	R.T.	36
4	2.0	$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$	InI	THF:HMPA (3:1)	2	R.T.	24
5	1.3	$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1)	InI	THF:HMPA (3:1)	24	R.T.	59
6	1.3	$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1)	InI	THF:HMPA (3:1)	2	R.T.	93

Im Katalysezyklus kann entweder Indiumiodid oder Diethylzink mit der Palladium-Spezies (Oxidationszahl zwei oder null) eingesetzt werden. Beide Substanzen dienen der Regeneration der Palladium-Komplexe, wobei unterschiedliche Mechanismen ablaufen. Mit Indium findet ein direkter Metall-Metall-Austausch ohne Alkyl-Liganden statt. In diesem Katalysezyklus wird Indium von In^{I} zu In^{III} oxidiert. Die zwei Elektronen sind zur Regeneration des Palladium-Katalysators erforderlich (Schema 39).^[88]



Schema 39: Katalysezyklus zur Herstellung von Allenylindium Reagenzien.

Aus Mesylat **82** und [1,1'-Bis(diphenylphosphin)ferrocen]dichlorpalladium(II) wird das entsprechende metallorganische Allen hergestellt. Eine Addition von Aldehyd **30** und Indiumiodid zu diesem Palladium aktivierten Reagenz liefert den diastereoselektiven homopropargylischen Alkohol **83**.

Der vorgeschlagene Übergangszustand zwischen der Aldehydfunktion von Verbindung **30** und dem Allenylindium Reagenz zeigt, wie die beiden Strukturen sich anordnen können.^[88] Der chirale Aldehyd

positioniert sich hinter dem Allenylindium, so dass die sterische Hinderung am niedrigsten ist und die Carbonylgruppe des Aldehyds mit dem Indium des Allenylindiums koordinieren kann. Abbildung 26 zeigt den Übergangzustand, der die Bildung der *anti,anti*-Stereotriaden **83** erklärt.

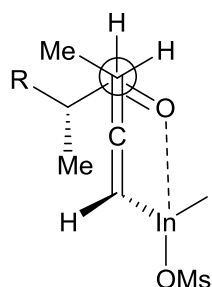
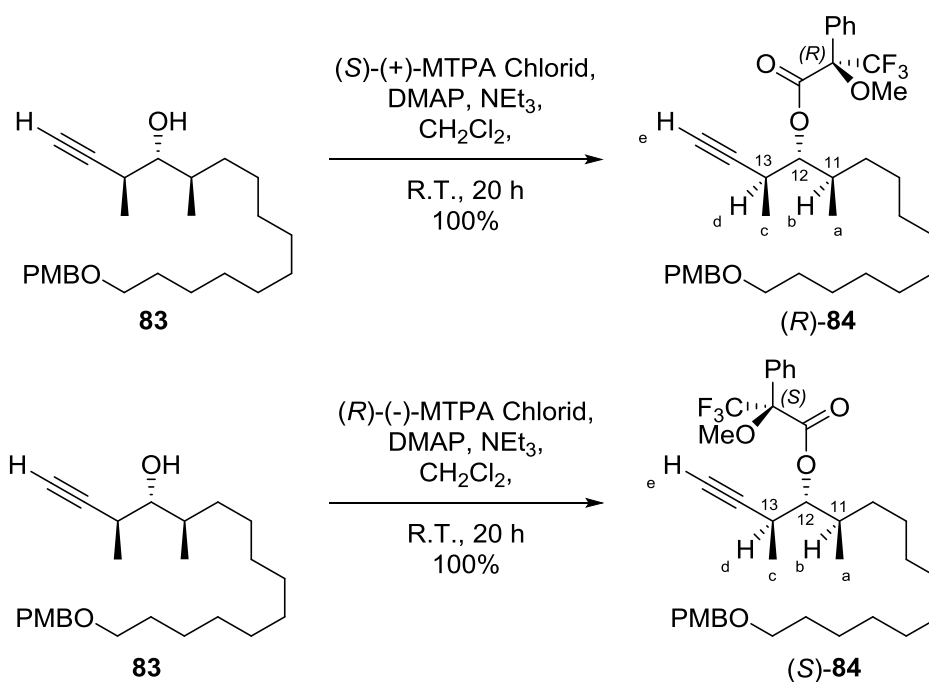


Abbildung 26: Übergangzustand der Marshall-Reaktion zwischen Aldehyd **30** und (*R*)-But-3-yn-2-yl Methansulfonat **82**. Mit diesem Übergangszustand können die *anti,anti*-Stereotriaden erklärt werden.

4.2.2 Mosher-Ester-Methode

Um die Konfiguration der zwei neuen asymmetrischen Zentren aufzuklären, wurde die Mosher-Ester-Methode verwendet.^[90] Dafür wurden (*R*)-Mosher Ester (*R*)-**84** und (*S*)-Mosher Ester (*S*)-**84** synthetisiert (Schema 40).^[91] Diese Methodologie ermöglicht aber nur die Determination der absoluten Konfiguration der neuen Hydroxylfunktion in C4. Basierend auf der Literatur, muss davon ausgegangen werden, dass die Konfiguration der Methylgruppe in C13 *anti* zum sekundären Alkohol in C12 ist, und dass die Konfiguration der Methylgruppe des Aldehyds **30** in C11 unverändert bleibt.



Schema 40: Mosher-Ester (*R*)-**84** und (*S*)-**84** gebildet aus dem gewünschten Marshall Produkt **83**.

Die Aufklärung der absoluten Konfiguration des chiralen Zentrums in C12 erfolgte mit der Mosher-Methode (Abbildung 27). Aus den unterschiedlichen chemischen Verschiebungen der Protonen in der Nähe des Stereozentrums C12. Es wurde ein ¹H-NMR Spektrum für beide Verbindungen (*R*)-**84** und (*S*)-**84** aufgenommen. Wie erwartet, zeigte die Überlagerung dieser zwei Spektren einen klaren Unterschied zwischen den beiden Strukturen. Aus der Differenz der chemischen Verschiebungen ($\Delta\delta = \delta(S) - \delta(R)$) der Protonen a bis e der beiden Ester kann die absolute Konfiguration an C12 bestimmt werden.

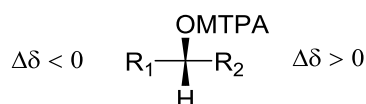


Abbildung 27: Mosher-Modell für die Bestimmung der absoluten Konfiguration von chiralen Hydroxylgruppen.

Durch Ent- und Abschirmungseffekte der Substituenten im MTPA-Ester resultieren für die Diastereomere (*R*)-**84** und (*S*)-**84** unterschiedliche chemische Verschiebungen der Protonen a bis e im ^1H -NMR-Spektrum (Schema 40). Im (*S*)-konfigurierten Ester erfahren die Protonen c bis e einen abschirmenden Effekt durch den Anisotropiekegel des Phenylsubstituenten und erscheinen bei niedrigeren Frequenzen. Die nach hinten gerichteten Protonen a und b hingegen werden durch den Methoxy-Substituenten entschirmt und erscheinen folglich bei höheren Frequenzen (Tabelle 15).

Tabelle 15: Chemische Verschiebung und Vergleich des (*S*)- und der (*R*)-Mosher Esters.

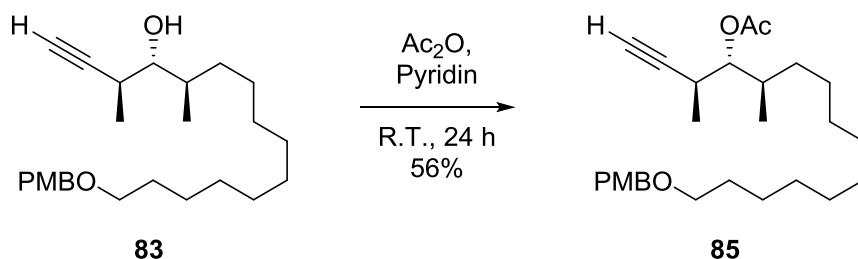
	$\delta(S)$ [ppm]	$\delta(R)$ [ppm]	$\Delta\delta$
a	0.96	0.90	+0.06
b	1.94	1.91	+0.03
c	1.15	1.20	-0.05
d	2.85	2.88	-0.03
e	1.98	2.06	-0.08

Durch Vergleich der zwei NMR-Spektren und Bildung der Differenzen der chemischen Verschiebungen δ entsprechender Protonen ließ sich die absolute (*R*)-Konfiguration des Alkohols **83** bestätigen. Basierend auf dem Mosher-Modell wurde somit das erwartete *anti,anti*-Produkt **83** im Einklang mit der Literatur gebildet.^[86-88]

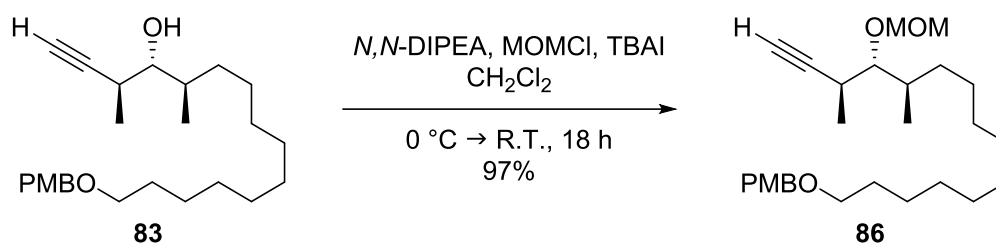
4.2.3 Einführung einer Schutzgruppe

Um Fragmentkupplungen durchführen zu können, muss die freie Hydroxyfunktion der Verbindung **83** geschützt werden.

Der Alkohol konnte mit Acetat in 56% Ausbeute geschützt werden.^[92] Da diese Schutzgruppe nicht unter nukleophilen (RLi , RMgX , Enolate, NaOCH_3) oder reduktiven Bedingungen (Na/NH_3 , LiAlH_4)^[93] stabil ist, wurden noch anderen Schutzgruppen versucht, einzuführen (Schema 41).

Schema 41: Acetat-Schutzgruppeneinführung an der freien Hydroxyfunktion der Verbindung **83**.

Es wurde auch versucht, Alkohol **83** mit (Chlormethyl)methylether (MOMCl) umzusetzen^[94] und das gewünschte Produkt **86** konnte mit 97% Ausbeute isoliert werden. Aufgrund seiner hohen Stabilität und der guten Ausbeute war MOM die bevorzugte Schutzgruppe für die nächsten Kupplungsversuche (Schema 42).

Schema 42: MOM-Schutzgruppeneinführung an der freien Hydroxyfunktion der Verbindung **83**.

Alkohol **83** wurde ebenfalls mit Benzyl geschützt. Die freie Hydroxyfunktion wurde mit Natriumhydrid deprotoniert und anschließend mit Benzylbromid zur Reaktion gebracht (Tabelle 16). Die Anwendung katalytischer Mengen *tert*-Butylammoniumiodid war erforderlich, damit die Reaktion stattfinden konnte. Das benzylierte Produkt **87** wurde mit einer annehmbaren Ausbeute von 48% isoliert.^[95] Da die Ausbeute bei der Schutzgruppeneinführung relativ niedrig war, wurden die Reaktionsbedingungen optimiert.

Zunächst wurde das Benzylbromid durch Benzyltrichloracetimidat ersetzt, um die Säure unterstützte Einführung der Benzyl-Schutzgruppe zu untersuchen. Der erste Versuch mit Trimethylsilyltrifluormethansulfonat führte zur Zersetzung des Edukts.^[96] Camphersulfonsäure ist ein wenig milder und ermöglichte die Bildung des gewünschten Produkts ohne komplette Umsetzung von Alkohol **83**.^[97]

Offensichtlich bringen die sauren Bedingungen keine besseren Ergebnisse, weshalb basische Bedingungen untersucht wurden. Sobald das Natriumhydrid mit Kaliumhydrid ersetzt wurde, konnte Produkt **87** mit 59% Ausbeute isoliert werden. Es konnten sogar 76% Ausbeute erreicht werden, wenn die Deprotonierung bei Raumtemperatur durchgeführt wurde. Der Umsatz der Reaktion war vollständig und es wurden keine Nebenprodukte beobachtet. Wenn Kaliumhexamethyldisilazid oder Kaliumhydrid eingesetzt wurden, konnten ähnlich gute Ausbeuten (ca. 75%) erhalten werden, allerdings war die Reaktionszeit mit Kaliumhydrid im Vergleich zu KHMDS halbiert.

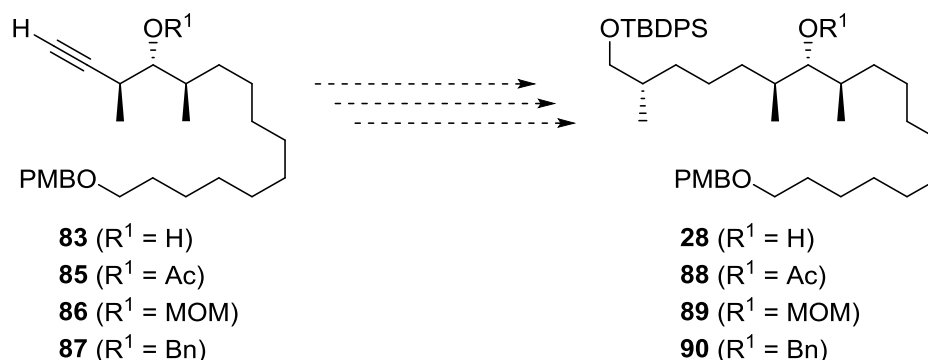
Tabelle 16: Reaktionsbedingungen und Ausbeuten der Benzyl Schutzgruppeneinführung an dem Kupplungsprodukt **83** (a: komplette Umsetzung, b: Ausbeute Produkt **87** und Edukt **83** reisoliert, c: Zersetzung).

	Reagenzien	Lösungsmittel	t (h)	θ ($^\circ\text{C}$)	η (%)
1	NaH, BnBr, TBAI	THF	24	$0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{R.T.}$	48 ^a
2	TMSOTf, Bn-Trichloracetimidat	CH_2Cl_2	2	$0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{R.T.}$	- ^c
3	CSA, Bn-Trichloracetimidat	Cyclohexan: CH_2Cl_2	48	$0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{R.T.}$	25 ^b
4	CSA, Bn-Trichloracetimidat	CH_2Cl_2	48	$0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{R.T.}$	53 ^b
5	KHMDS, BnBr, TBAI	THF	48	$0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{R.T.}$	77 ^a
6	KH, BnBr, TBAI	THF	24	$0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{R.T.}$	59 ^a
7	KH, BnBr, TBAI	THF	24	R.T.	80 ^a

Aufgrund ihrer hohen Stabilität und der guten Ausbeute, war MOM die bevorzugte Schutzgruppe für die nächsten Kupplungsreaktionen. Allerdings könnte die Benzyl Schutzgruppe mit der Hydrierung der Doppelbindung abgespalten werden. Beide Wege, einerseits mit MOM und andererseits mit der Benzyl Schutzgruppe, wurden parallel untersucht.

4.3 C15-C16-Kupplung

Nach erfolgreicher Schützung sollten nun die Verbindungen **83** ($R^1 = H$), **85** ($R^1 = Ac$), **86** ($R^1 = MOM$) oder **87** ($R^1 = Bn$) zu den respektiven Verbindungen **88** ($R^1 = H$), **89** ($R^1 = Ac$), **90** ($R^1 = MOM$) oder **91** ($R^1 = Bn$) umgewandelt werden (Schema 43). Um die optimalen Reaktionsbedingungen zu finden, wurden unterschiedliche Kupplungsreaktionen getestet.^[98] Es wurden dafür aktivierte Derivate des (*R*)-Roche-Esters **92** synthetisiert.



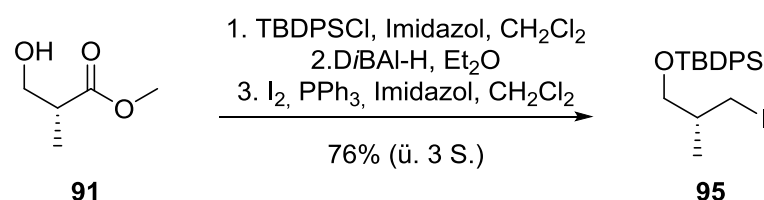
Schema 43: Geplante Darstellung der PMB-Ether **28** ($R^1 = H$), **89** ($R^1 = Ac$), **90** ($R^1 = MOM$) und **91** ($R^1 = Bn$).

Tosylat **92** wurde in drei Stufen aus dem (*R*)-Roche Ester **91** synthetisiert. Der freie Alkohol wurde mit TBS geschützt. Anschließend wurde der Ester zum Alkohol reduziert^[99] und die Hydroxyfunktion mit Tosylat aktiviert.^[100] Gewünschte Verbindung **92** wurde mit 78% Gesamtausbeute isoliert (Tabelle 17). Es wurde ein weiteres Derivat, mit Triflat als reaktiver Abgangsgruppe, synthetisiert. Wie zuvor wurde der Roche Ester mit TBS geschützt und mit Diisobutylaluminiumhydrid reduziert.^[99] Am Schluss wurde die Hydroxyfunktion mit Triflatanhydrid umgesetzt. Gewünschte Verbindung **93** wurde mit 80% Gesamtausbeute gebildet (Tabelle 17). Es wurde auch Iodid **94** in drei Stufen aus dem (*R*)-Roche Ester **91** synthetisiert. Die ersten zwei Stufen entsprechen den bereits beschriebenen.^[99] Die Hydroxyfunktion wurde allerdings mit Iod ausgetauscht^[101] und die gewünschte Verbindung mit 68% Gesamtausbeute gebildet (Tabelle 17).

Tabelle 17: Konversion des (*R*)-Roche-Esters **91** zu Tosylat **92**, Triflat **93** und Iodid **94** (Ausbeute über drei Stufen).

Verbindung	X	Reagenzien	Lösungsmittel	η (%)
92	OTs	TsCl, DMAP	CH ₂ Cl ₂	78
93	OTf	Tf ₂ O, DMAP	CH ₂ Cl ₂	80
94	I	I ₂ , Imidazol	CH ₂ Cl ₂	68

Des Weiteren wurde das Iod-Derivat mit der TBDPS-Schutzgruppe hergestellt. Der freie Alkohol wurde mit TBDPS geschützt,^[102] der Ester wurde zum Alkohol reduziert^[102] und anschließend wurde die Hydroxyfunktion unter Appel Bedingungen in das Iodid konvertiert.^[101] Die gewünschte Verbindung **95** wurde mit 76% Gesamtausbeute erhalten (Schema 44).

Schema 44: Umwandlung von (*R*)-Roche-Ester **91** in Iodid **95**.

Analog zu den Iod-Derivaten wurden Brom-Derivate sowohl TBS als auch TBDPS geschützt hergestellt. Diese wurden in einer Stufe aus dem (*R*)-3-Brom-2-methylpropan-1-ol (**96**) synthetisiert.^[103] Die TBS-Schutzung wurde mit TBSCl durchgeführt und die gewünschte Verbindung **97** quantitativ gebildet. Die TBDPS-geschützte Verbindung **98** wurde aus dem freien Alkohol **96** in einer Stufe synthetisiert.^[104] Das gewünschte Produkt **98** wurde mit 100% Ausbeute erhalten (Tabelle 18).

Tabelle 18: (*R*)-3-Brom-2-methylpropan-1-ol (**96**) Schützung mit einer Silyl-Schutzgruppe.

$$\text{96} \xrightarrow{\text{Schützung}} \begin{array}{l} \text{97 (R}^2 = \text{TBS)} \\ \text{98 (R}^2 = \text{TBDPS)} \end{array}$$

	Reagenzien	Lösungsmittel	t (h)	θ (°C)	η (%)
1	TBSCl, Imidazol	DMF	5	R.T.	100
2	TBDPSCl, Imidazol	CH ₂ Cl ₂	4	R.T.	100

4.3.1 Nukleophile Substitution an C-X

Ein eleganter Weg, in nur einer Stufe zu den Verbindungen **101** (R = H) oder **102** (R = TES) zu gelangen (siehe Tabelle 19), besteht in der nukleophilen Substitution. Die Kupplung wurde zunächst an einem Testsystem angewendet, das aus der aktivierten Verbindung **92** (X = OTs), **93** (X = OTf) oder **94** (X = I) und Alkin **99** (R = H) oder **100** (R = TES) besteht. Dafür wurde Alkin **99** oder **100** mit einer Base (*n*-Butyllithium) vollständig deprotoniert. Theoretisch sollten die Abgangsgruppen der Verbindungen **92** bis **94** mit dem terminal deprotonierten Alkin ausgetauscht werden.

In allen Experimenten wurde Alkin **99** oder **100** mit wenigstens zwei Äquivalenten *n*-Butyllithium bei -78 °C (bei Raumtemperatur in DMSO) vollständig deprotoniert. Nach 30 Minuten bei dieser Temperatur (-78 °C) und 30 Minuten bei 0 °C wurde die Reaktionsmischung wieder auf -78 °C gekühlt (in DMSO wurde die Reaktionslösung ausschließlich bei Raumtemperatur gerührt). Anschließend wurde das gelöste Roche-Ester-Derivat zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde nach 30 Minuten mit DC analysiert. Bei fehlendem Umsatz des Roche-Ester-Derivates wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt. Falls das Edukt noch nicht reagiert hatte, wurde nachträglich ein Zusatz (Amin, Kupfer) verwendet.^[108] Die Reaktionsbedingungen und Ergebnisse sind in der Tabelle 19 zusammengefasst. Ausschließlich unter Verwendung katalytischer Mengen von Dilithiumtetrachlorocuprat wurde das gewünschte Kupplungsprodukt **102** in 23% Ausbeute isoliert (Eintrag 5).

Tabelle 19: Reaktionsbedingungen und Ausbeuten der nukleophilen Substitution (a: **92** reisoliert; b: Zersetzung; c: **94** reisoliert).

$\text{OTBS-CH}_2\text{-CH}_2\text{-X} + \text{H-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-OR} \xrightarrow{\text{Nukleophile Substitution}} \text{OTBS-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-OR}$

92 (X = OTs)
93 (X = OTf)
94 (X = I)

99 (R = H)
100 (R = TES)

101 (R = H)
102 (R = TES)

	X	R	Zusatz	Lösungsmittel (v:v)	t (h)	θ (°C)	η (%)
1	OTs	H	-	Et ₂ O	1	-78 °C	- ^a
2	OTs	H	EDA	THF	72	-78 °C → R.T.	- ^a
3	OTs	H	EDA	DMF	48	-60 °C → R.T.	- ^a
4	OTs	H	CuBr•Me ₂ S	THF:DMSO (2:1)	24	-78 °C → R.T.	- ^a
5	OTs	H	Li ₂ CuCl ₄	THF:DMSO (2:1)	24	-78 °C → R.T.	23 ^a
6	OTs	H	Li ₂ CuCl ₄	THF:DMPU (2:1)	24	-78 °C → R.T.	- ^a
7	OTs	H	Li ₂ CuCl ₄	DMPU	24	-78 °C → R.T.	- ^a
8	OTs	H	Li ₂ CuCl ₄	THF:HMPA (2:1)	6	-78 °C → R.T.	- ^b
9	OTs	H	-	DMSO	24	R.T.	- ^b
10	OTf	H	-	Et ₂ O:HMPA (2:1)	0.6	-78 °C	- ^b
11	I	H	Li ₂ CuCl ₄	THF	24	-78 °C → R.T.	- ^b
12	I	H	EDA	THF	24	-78 °C → R.T.	- ^c
13	Br	H	-	THF:HMPA (2:1)	5	-78 °C	- ^b
14	OTs	TES	CuBr•Me ₂ S	THF:DMSO (2:1)	12	-78 °C → R.T.	- ^a
15	OTs	TES	Li ₂ CuCl ₄	THF	12	-78 °C → R.T.	- ^a

Obwohl die nukleophile Substitution am Testsystem das Produkt nur in geringer Ausbeute lieferte, wurde die nukleophile Substitutionsreaktion auf das Marshall-Produkt angewendet. Es konnte jedoch entweder ausschließlich Edukt reisoliert (Eintrag 1 bis 3 in Tabelle 20) oder Zersetzungsprodukt (Eintrag 4 in Tabelle 20) gefunden werden.

Tabelle 20: Reaktionsbedingungen und Ausbeuten der nukleophilen Substitution. (a: **92** reisoliert; b: **94** reisoliert; c: Zersetzung).

$\text{OTBS-CH}_2\text{-CH}_2\text{-X} + \text{H-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OR}^1\text{-PMBO} \xrightarrow{\text{Nukleophile Substitution}} \text{OTBS-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OR}^1\text{-PMBO}$

92 (X = OTs)
94 (X = I)

83 (R¹ = H)
87 (R¹ = Bn)

103 (R¹ = H)
104 (R¹ = Bn)

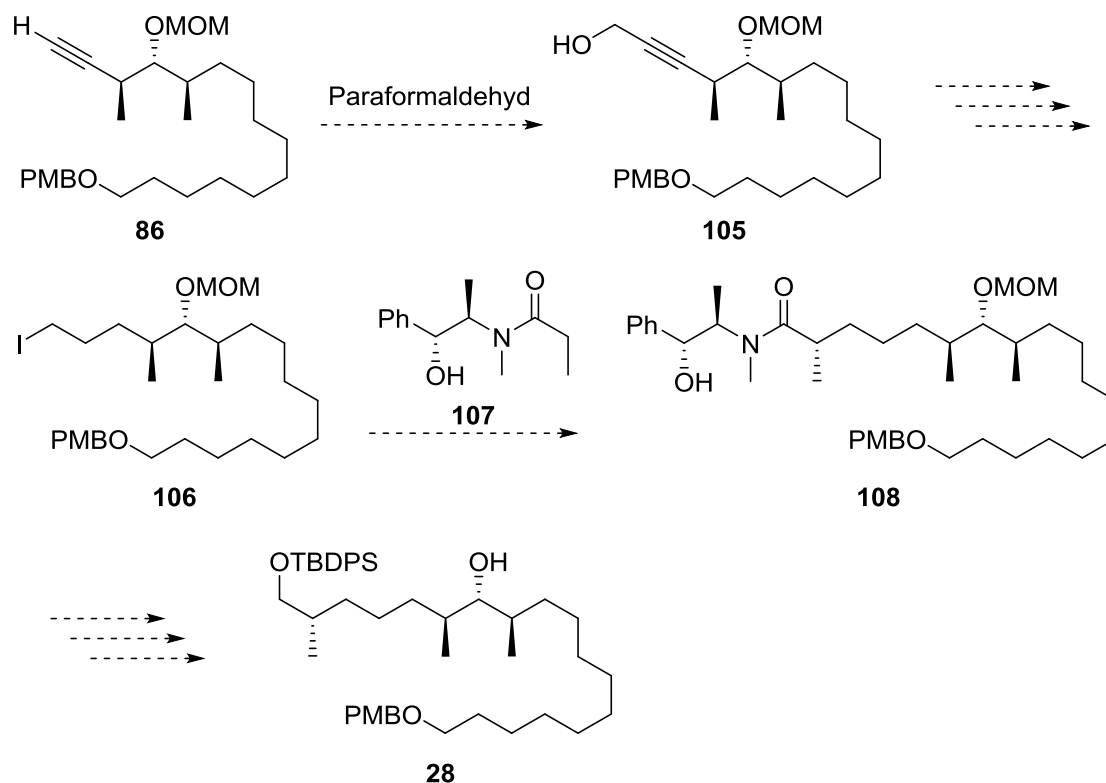
	X	R ¹	Zusatz	Lösungsmittel (v:v)	t (h)	θ (°C)	η (%)
1	OTs	H	Li ₂ CuCl ₄	THF, DMSO (2:1)	24	-78 °C → R.T.	- ^a
2	I	H	Li ₂ CuCl ₄	THF, HMPA (2:1)	18	-78 °C → R.T.	- ^b
3	I	H	CuBr•Me ₂ S	THF	1.5	-78 °C → R.T.	- ^b
4	I	Bn	-	THF, HMPA (2:1)	24	-78 °C → R.T.	- ^c

In allen Fällen wurde das Roche-Ester-Derivat entweder reisoliert oder zersetzt.

4.3.2 Myers-Alkylierung

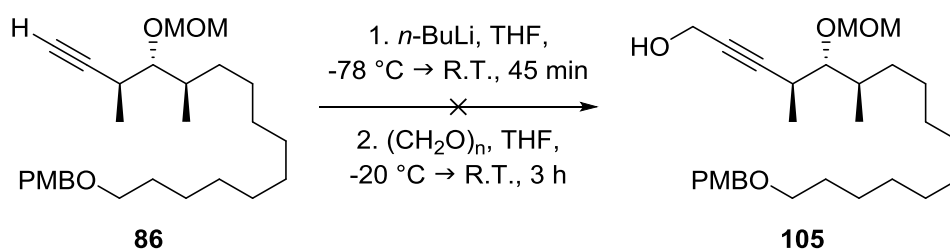
Die nukleophile Substitution sollte durch eine Myers-Alkylierung ersetzt werden.^[109] Verbindung **86** sollte

zunächst mit Paraformaldehyd zum primären Alkohol **105** umgesetzt werden.^[110] Nach der Reduktion der Dreifachbindung und der Appel-Reaktion sollte Iodid **106** erhalten werden. Diese iodidierte Verbindung sollte mit *pseudo*-Ephedrin **107** reagieren und Verbindung **108** gebildet werden. In den letzten Stufen sollten der Ephedrinrest, sowie die Schutzgruppen des primären Alkohols und des sekundären Alkohols abgespalten werden (Schema 45).



Schema 45: Geplante Synthese von Alkohol **28** mittels der Myers-Alkylierung als Schlüsselschritt.

Die Umsetzung von Alkin **86** mit *n*-Butyllithium und daraufhin mit trockenem Paraformaldehyd ergab nach 16 Stunden Reaktionszeit nicht den gewünschten Alkohol **105**.^[110] Das Edukt konnte teilweise reisoliert werden (Schema 46).



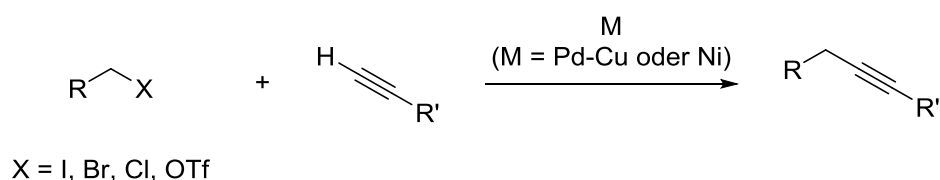
Schema 46: Kupplungsversuch zwischen dem terminalen Alkin **86** und Paraformaldehyd.

4.3.3 *sp*³-Kreuzkupplung

Anstelle der Meyers-Alkylierung, kann eine Kreuzkupplung eingesetzt werden.

4.3.3.1 Allgemeines

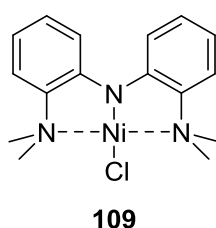
Beispiele von *sp*-*sp*³-Kupplungen sind die Kumada-Corriu-Kupplung^[111-112] und die Fu-Variante der Sonogashira-Kupplung.^[113-114] Diese Methoden wurden hier angewendet. Typischerweise reagieren Alkyljodide, Alkylbromide und eventuell Alkylchloride beziehungsweise Triflate mit Alkinen (Schema 47).

Schema 47: Allgemeine sp-sp³-Kupplung mit einem terminalen Alkin.

Nach der sp-sp³-Kupplung sollte die Dreifachbindung zur gesättigten Verbindung reduziert werden, um das gewünschte PMB-Etherat zu erhalten (Schema 43).

4.3.3.2 Kumada-Corriu-Kupplung

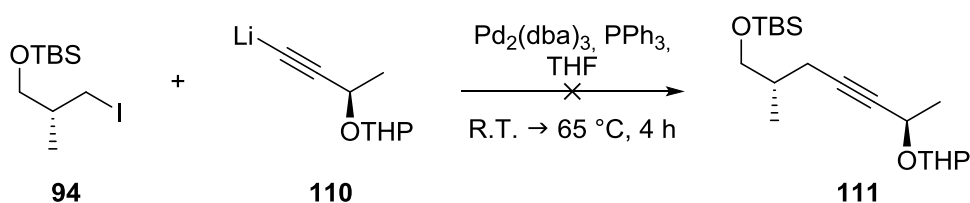
In diesem Fall soll ein Halogenid (Iodid oder Bromid) mit einer Grignard-aktivierten oder deprotonierten Dreifachbindung reagieren. Diese Kupplung kann entweder mit Palladium oder mit Nickel katalysiert werden.^[111] Laut Literatur ist ein besonders effektiver Nickel-Katalysator der Ligand Nickamin **109** (Abbildung 28).^[112]

Abbildung 28: Struktur des Nickamin Liganden **109**.

Der Vorteil dieser Reaktion liegt in der direkten Kupplung des Edukts mit dem Grignard-Reagenz ohne zusätzliche Stufen wie u.a. in einer Negishi-Kupplung. Ein Problem können Nebenreaktionen des Halogenids mit der Grignard-Verbindung darstellen.

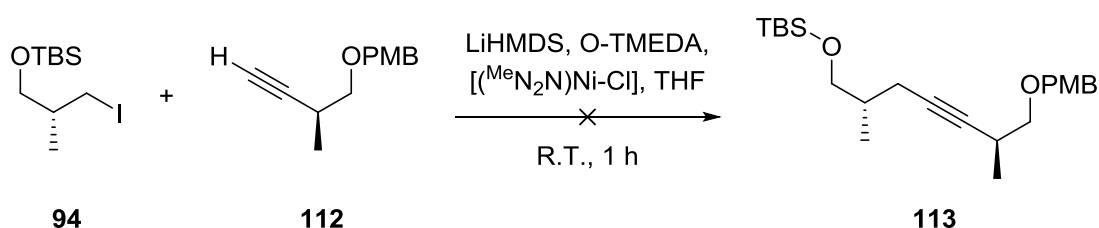
Mechanistisch addiert sich das eingesetzte Iodid oder Bromid oxidativ an den Nickelkomplex (Kumada-Kupplung) oder Palladiumkomplex (Kumada-Corriu-Kupplung). Anschließend findet eine Transmetallierung der eingesetzten Grignard-Verbindung oder Lithium-organische-Verbindung mit Nickel statt. In der dritten Stufe findet eine *cis-trans*-Isomerisierung statt. Schließlich erfolgt die reduktive Eliminierung der organischen Reste. Dadurch wird das Produkt freigesetzt und der Katalysator regeneriert.

Kupplungsversuche wurden mit dem Katalysator System (Tris-(dibenzylidenacetone)-dipalladium⁰ und Triphenylphosphin) zwischen Iodid **94** und Verbindung **110** durchgeführt. Nach zwei Stunden bei Raumtemperatur wurde kein Umsatz der Substanzen beobachtet. In der Literatur wird die Reaktion unter Rückfluss in Tetrahydrofuran beschrieben. Die Reaktionsmischung wurde auf 65 °C erhitzt. Nach 30 Minuten war der Umsatz vollständig, allerdings handelte es sich beim isolierten Produkt nicht um die gewünschte Verbindung **107** sondern um Zersetzungsprodukte (Schema 48).

Schema 48: Kumada-Corriu-Kupplung zwischen Iodverbindung **94** und Verbindung **110**.

Die Kumada-Bedingungen wurden auch für die Kupplung zwischen Iodid **94** und Verbindung **112** untersucht. Hier wurde Alkin **112** mit Lithiumbis(trimethylsilyl)amid deprotoniert und die Kupplung mit

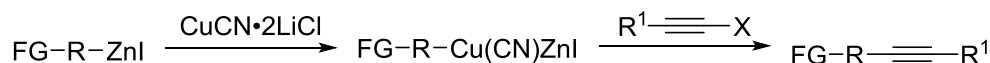
Nickamin **109** ($[(^{\text{Me}}\text{N}_2\text{N})\text{Ni}-\text{Cl}]$) und Bis(2-dimethylaminoethyl)ether (O-TMEDA) katalysiert. Wie zuvor konnte kein Kupplungsprodukt **113** isoliert werden (Schema 49).



Schema 49: Kumada-Corriu-Kupplung zwischen Iodverbindung **94** und Alkin **112**.

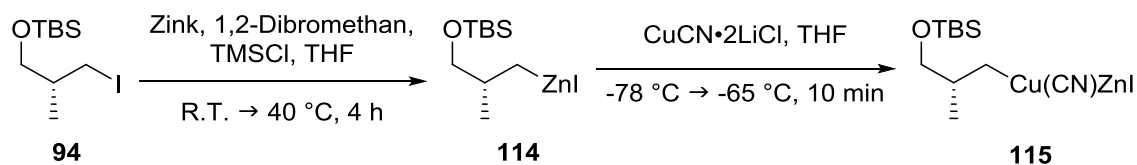
4.3.3.3 Anwendung von metallorganischen Reagenzien

In der Literatur sind Beispiele von Kupplungen zwischen Organozink-Reagenzien und 1-Haloalkinen beschrieben.^[115] Die hoch kovalente Kohlenstoff-Zink-Bindung ermöglicht die Synthese von hoch funktionalisierten Organozink-Spezies RZnX . Diese können mit löslichem Kupfersalz $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ reagieren, um das reaktive Kupferderivat $\text{RCu}(\text{CN})\text{ZnX}$ zu erhalten (Schema 50). Es wurde berichtet, dass diese metallorganischen Reagenzien bei niedriger Temperatur (ca. $-65\text{ }^\circ\text{C}$) mit 1-Brom- und 1-Iodoalkin reagieren, um polyfunktionalisierte Verbindungen zu synthetisieren.



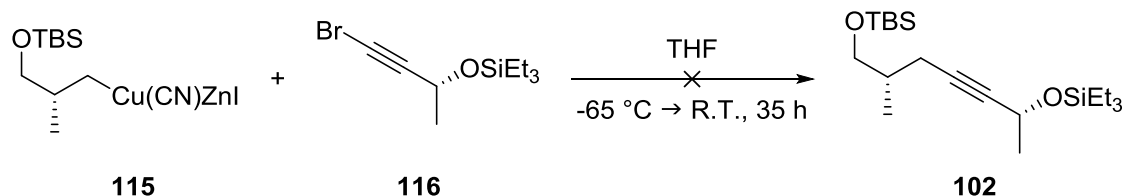
Schema 50: Genereller Syntheseweg zwischen dem metallorganischen Reagenz und einem 1-Haloalkin (FG = Ester, Nitril, Alkyl, Chlor; X = I, Br, R^1 = Alkan).

Iodverbindung **94** wurde versucht, mit aktiviertem Zink zu Organozink zu konvertieren.^[116] Verbindung **114** wurde direkt mit dem Kupfer^(I)zyanid-di(lithiumchlorid) Komplex in zehn Minuten zu dem entsprechenden Kupferderivat **115** umgesetzt (Schema 51).



Schema 51: Synthese des Kupferderivats **115** aus Iodverbindung **94**.

Verbindung **115** wurde *in situ* gebildet und sofort mit den 1-Bromalkin **116** umgesetzt. Bei $-65\text{ }^\circ\text{C}$ fand keine Reaktion statt. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Beide Edukte wurden verbraucht. Nach Isolierung und Analyse konnte Verbindung **102** nicht identifiziert werden (Schema 52).



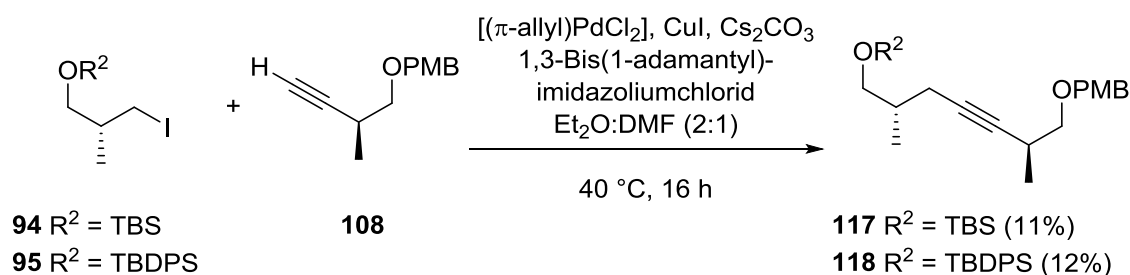
Schema 52: Kupplungsversuch zwischen Verbindung **115** und 1-Bromalkin **116**.

4.3.3.4 Sonogashira-Fu-Reaktion mit Alkylodide

Diese Variante der Sonogashira-Reaktion verbindet ein gesättigtes Halogenid mit einem terminalen Alkin unter Palladium-Kupfer-Katalyse und Verwendung eines sterisch gehinderten Liganden wie dem 1,3-Bis(1-

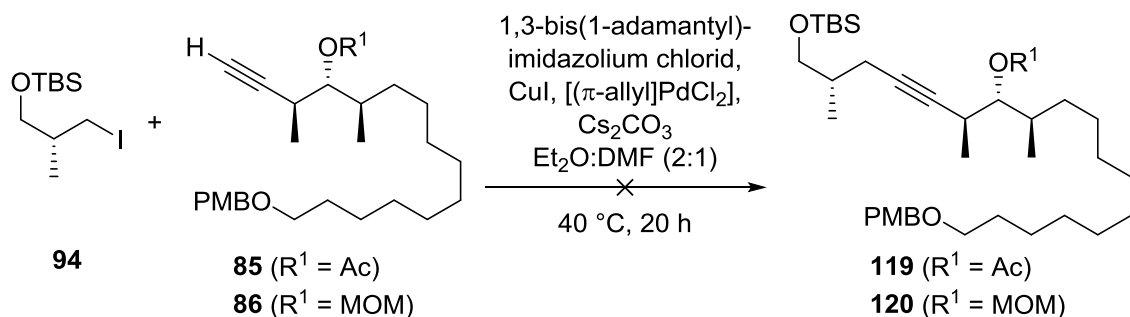
adamantyl)-imidazoliumchlorid. Nur wenige Beispiele sind jedoch mit Alkylbromid und Alkyljodid in der Literatur beschrieben.^[113-114]

Die Reaktion wurde zunächst als Testreaktionen zwischen Iodid **94** ($R^2 = \text{TBS}$) oder **95** ($R^2 = \text{TBDPS}$) und dem terminalem Alkin **108** durchgeführt. Laut Literatur läuft diese Kupplung nur unter streng inerten Bedingungen ab;^[113] deswegen wurden alle Feststoffe (1,3-Bis-(1-adamantyl)-imidazoliumchlorid, Kupferiodid, Allylpalladiumchlorid Dimer und Cäsiumcarbonat) in der *Glovebox* abgefüllt und die Lösungsmittelmischung aus Diethylether und Dimethylformamid entgast. Die Reaktion wurde im Glasdruckbehälter (*sealed tube*) unter Lichtausschluss durchgeführt, um die Erwärmung der Reaktionsmischung auf 40 °C zu erleichtern und das Iodid vor der Zerstörung zu bewahren. Die gewünschte Kupplungsprodukte **117** oder **118** konnten mit ca. 11% Ausbeute synthetisiert werden (Schema 53).



Schema 53: Kupplungsreaktion zwischen Iodid **94** oder **95** und dem terminalen Alkin **108**.

Obwohl die Ausbeuten der Testreaktionen gering waren, wurden die Sonogashira-Bedingungen für Kupplungsversuche zwischen Alkin **85** oder **86** und Iodid **94** verwendet. Nach 20 Stunden Reaktionszeit wurde Acetat **85** komplett umgesetzt, aber kein Kupplungsprodukt **119** gebildet. Deshalb wurde ein Kupplungsversuch zwischen MOM-Ether **86** und Iodid **94** unternommen. Wiederum konnte kein gewünschtes Produkt **120** isoliert werden, obgleich Verbindung **86** komplett umgesetzt wurde (Schema 54).

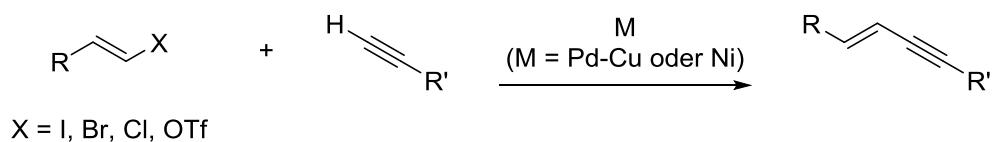


Schema 54: Kupplungsversuche unter Sonogashira-Fu-Bedingungen zwischen Iodid **94** und Alkin **85** oder **86**.

4.3.4 sp - sp^2 -Kreuzkupplung

4.3.4.1 Allgemeines

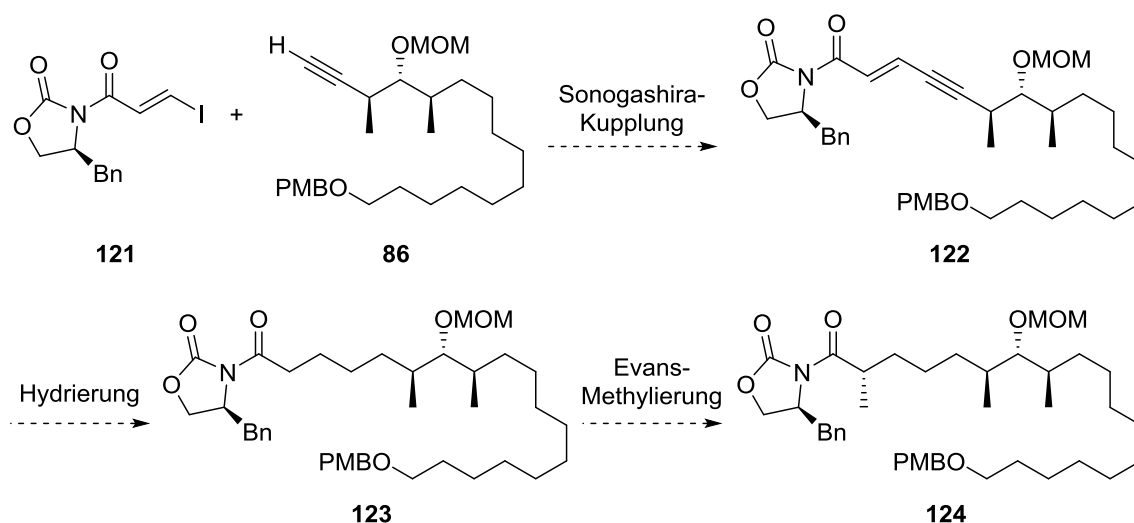
Eine weitere Möglichkeit besteht in der sp - sp^2 -Kupplung. Die Sonogashira-Reaktion ist eines der seltenen Literatur bekannten Beispiele von Kupplungen mit einer nicht aromatischen sp -Verbindung. Dabei wird unter Palladium-Kupfer-Katalyse und Verwendung eines Amins als Base ein α,β -ungesättigtes-Halogenid mit dem terminalen Alkin umgesetzt.^[117] Typischerweise werden Vinyljodide, Vinylbromide und eventuell Vinylchloride sowie Triflate mit Alkinen verbunden (Schema 55).

Schema 55: Allgemeine sp-sp²-Kupplung mit einem terminalen Alkin.

Nach der sp-sp²-Kupplung sollten die Zweifach- und Dreifachbindungen zum gesättigten System reduziert werden, um das gewünschte PMB-Etherat zu generieren (Schema 43).

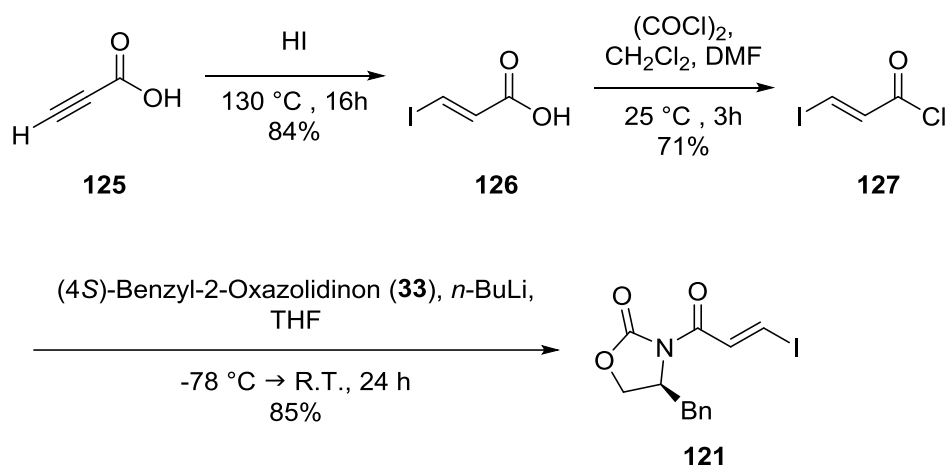
4.3.4.2 Sonogashira-Reaktion mit Vinyljodide

Vinyljodid **121** sollte mit dem terminalen Alkin **86** umgesetzt werden. Um das vierte Stereozentrum (C17) des Süd-Fragments aufzubauen (Schema 56), können die ungesättigten Bindungen hydriert und eine Evans Alkylierung durchgeführt werden.



Schema 56: Geplante Sonogashira-Reaktion zwischen Oxazolidinon **121** und Alkin **86** und anschließende Hydrierung und asymmetrische Methylierung.

Verbindung **121** wurde in drei Stufen aus Propiolsäure (**125**) synthetisiert.^[34, 118-119] Diese reagierte zuerst mit einer Iodwasserstoffsäurelösung bei hoher Temperatur (130 °C), um ausschließlich das (*E*)-konfigurierte Vinyljodid **126** mit 84% Ausbeute zu bilden. Carbonsäure **126** wurde mittels Oxalylchlorid zu Säurechlorid **123** mit einer Ausbeute von 71% umgewandelt. Schließlich wurde Säurechlorid **123** mit (4*S*)-Benzyl-2-Oxazolidinon (**33**) gekuppelt und Verbindung **117** mit der Gesamtausbeute von 51% über drei Stufen synthetisiert (Schema 57).

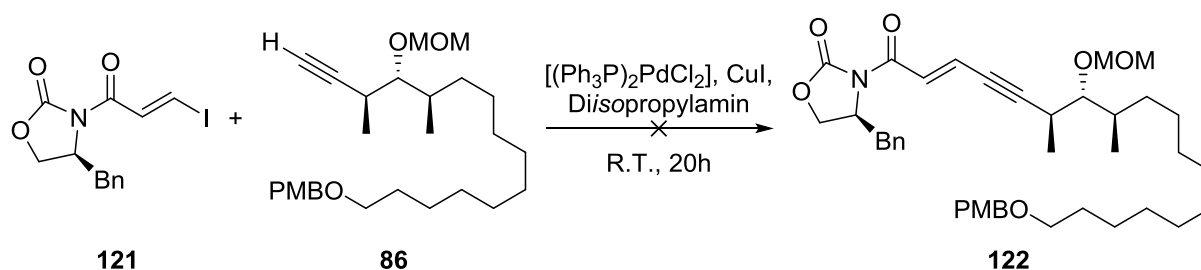
Schema 57: Synthese von Vinylidiod **121** in drei Stufen aus Propionsäure (**125**).

Anschließend wurde versucht, Vinylidiod **121** mit einem terminalen Alkin **100** zu kuppeln. Aufgrund der schlechten Löslichkeit von Oxazolidinon **121** in Triethylamin und Diethylamin wurde Diisopropylamin eingesetzt. Kupplungsprodukt **128** konnte mit bis zu 51% Ausbeute isoliert werden. Die Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 21 zusammengefasst.

Tabelle 21: Reaktionsbedingungen und Ausbeuten der Sonogashira-Reaktion zwischen Vinylidiod **118** und terminalem Alkin **101**.

	Reagenzien	Lösungsmittel	t (h)	θ (°C)	η (%)
1	$[(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2], \text{CuI}$	$\text{Et}_2\text{NH}, \text{Et}_3\text{N}$	20	R.T.	8
2	$[(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2], \text{CuI}$	D/PA	20	R.T.	51

Analog den Reaktionsbedingungen der Testreaktion wurden die Kupplungsversuche zwischen Vinylidiod **117** und Alkin **86** durchgeführt. Nach 20 Stunden Reaktionszeit wurde Verbindung **86** komplett umgesetzt; es konnte aber kein Kupplungsprodukt **118** nachgewiesen werden (Schema 58).

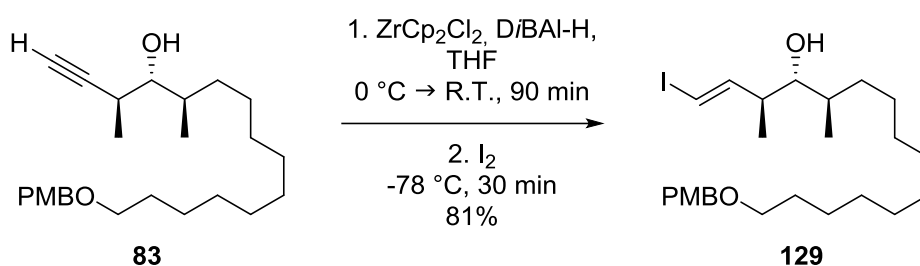
Schema 58: Sonogashira-Reaktion zwischen Vinylidiod **117** und Alkin **86**.

4.3.5 Hydrozirkonierung: Anwendung des Schwartz-Reagenzes

Durch Vinylidide können ebenfalls C-C-Bindungen aufgebaut werden. Eine in der Literatur beschriebene Methode zur Darstellung von Vinylididen besteht in der Anwendung des Schwartz-Reagenzes.^[120] Die

Dreifachbindung reagiert mit dieser Zirkonium-Spezies unter Ausbildung einer Vinylzirkoniumverbindung. Das addierte Zirkonium kann mit Kupfer^I ausgetauscht werden und anschließend in einer 1,4-Addition mit einem α,β -ungesättigten *N*-Acyloxazolidinon umgesetzt werden.

Um zu überprüfen, ob die Reaktion zwischen der terminalen Dreifachbindung und dem Schwartz-Reagenz stattfindet, wurde das Schwartz-Reagenz *in situ* synthetisiert.^[121] Bis-(cyclopentadienyl)-zirkonium^{IV}dichlorid reagierte mit Diisobutylaluminiumhydrid, und Verbindung **83** wurde zu dem *in situ* generierten Schwartz-Reagenz gegeben. Zu dieser Reaktionsmischung wurde Iod gegeben. Es wurde eine Mischung (1:1) aus der gewünschten iodierten Verbindung **129** und Nebenprodukt **130** identifiziert, die säulenchromatographisch nicht getrennt werden konnten (Schema 59).



Schema 59: Reaktion zwischen Alkin **83** und dem *in situ* synthetisierten Schwartz-Reagenz.

Nebenprodukt **130** unterscheidet sich von Produkt **129** durch die Abwesenheit eines Iod-Atoms an der Doppelbindung. Diese Nebenreaktion findet bei der Aufarbeitung mit Wasser statt (Abbildung 29).

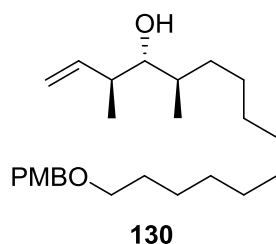
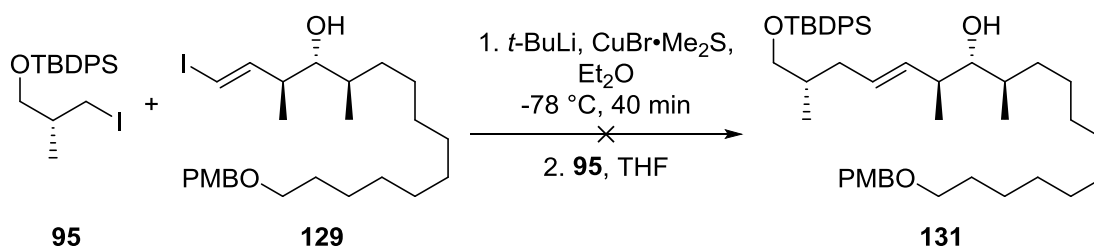


Abbildung 29: Nebenprodukt **130** unter Hydrozirkonierungsbedingungen.

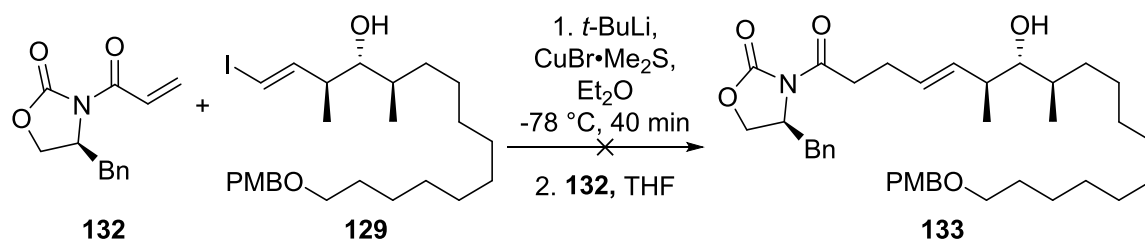
In der Reaktion wurde Vinyljodid **129** mit drei Äquivalenten *tert*-Butyllithium umgesetzt, wodurch Iod mit Lithium ausgetauscht wurde. Unter Zusatz von Kupferbromid-Dimethylsulfid Komplex wurde das Lithium mit Kupfer ersetzt. Anschließend wurde Iodid **95** zugegeben, um Verbindung **131** zu erhalten (Schema 60). Kupplungsprodukt **131** konnte nicht isoliert werden, es wurde aber Alken **130** (Abbildung 29) als Nebenprodukt charakterisiert. Es ist zu vermuten, dass Wasser anstatt Iodid **95** mit dem sehr reaktiven Cuprat reagiert hat.



Schema 60: Kupplungsversuch zwischen Iodid **95** und Vinyljodid **129** unter Schwartz-Bedingungen.

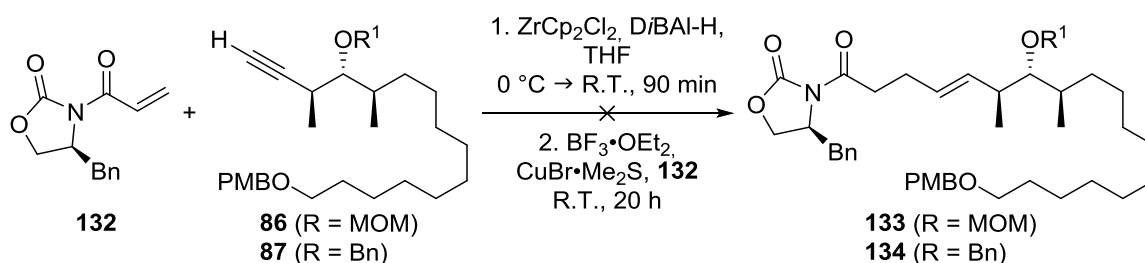
Zunächst wurde Oxazolidinon **132** aus (*S*)-4-Benzoyloxazolidin-2-one (**33**) und *in situ* gebildetem Acrylsäureanhydrid synthetisiert.^[122] Durch den Oxazolidinonrest kann das verbleibende chirale Zentrum an C17 mit der Evans Alkylierung eingeführt werden. Anschließend wurde die Kupplungsreaktion als 1,4-

Addition zwischen Oxazolidinon **132** und Vinylidid **129** durchgeführt.^[123] Es konnte wieder nur Nebenprodukt **130** isoliert werden (Schema 61).



Schema 61: Kupplungsversuch zwischen dem Oxazolidinon **132** und Vinylidid **129** mittels Schwartz-Reagenz.

Da eine Reaktion zwischen dem Schwartz-Reagenz und der terminalen Dreifachbindung stattfindet, wurde versucht, die Sequenz aus Hydrozirkonierung gefolgt von konjugierter Addition durch den Umweg über das Iodid durchzuführen. Zuerst reagierte Verbindung **86** oder **87** mit dem *in situ* generiertem Schwarz Reagenz. Anschließend wurden Bortrifluorid-Etherat, Verbindung **132** und der Kupferbromid-Dimethylsulfid Komplex zu der Reaktionsmischung gegeben (Schema 62).



Schema 62: Kupplungsversuch zwischen dem Oxazolidinon **132** und Alkin **86** oder **87** mittels Schwartz-Reagenz.

Es konnte kein Kupplungsprodukt **133** oder **134** isoliert werden; es wurde Alken **135** beziehungsweise **136** gebildet (Abbildung 30).

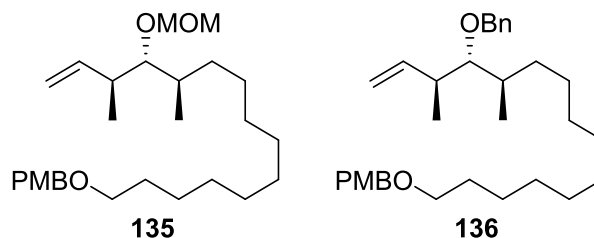
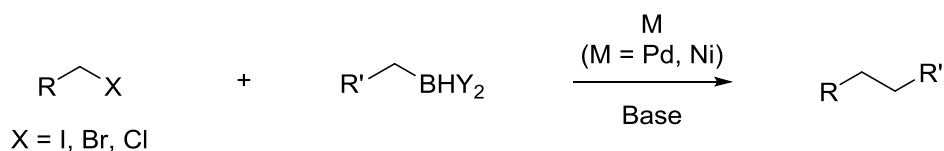


Abbildung 30: Nebenprodukte **135** und **136**.

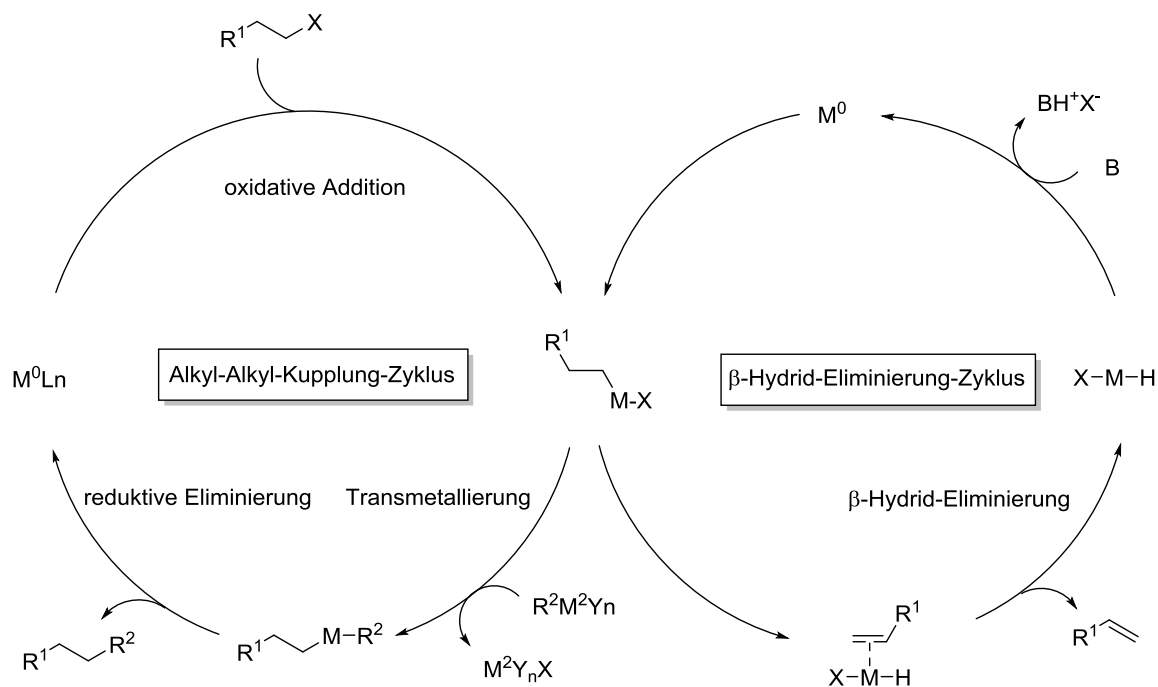
4.3.6 sp^3 - sp^3 -Kreuzkupplung

4.3.6.1 Allgemeines

Eine sehr interessante aber auch anspruchsvolle Methode für die Naturstoffssynthese ist die Metallkatalysierte sp^3 - sp^3 -Kreuzkupplung. Ein Beispiel für eine sp^3 -Zentrumsaktivierung wurde von Suzuki vorgeschlagen und anschließend von Fu weiterentwickelt (Schema 63).^[124]

Schema 63: Allgemeine $\text{sp}^3\text{-sp}^3$ -Kupplung nach Suzuki.

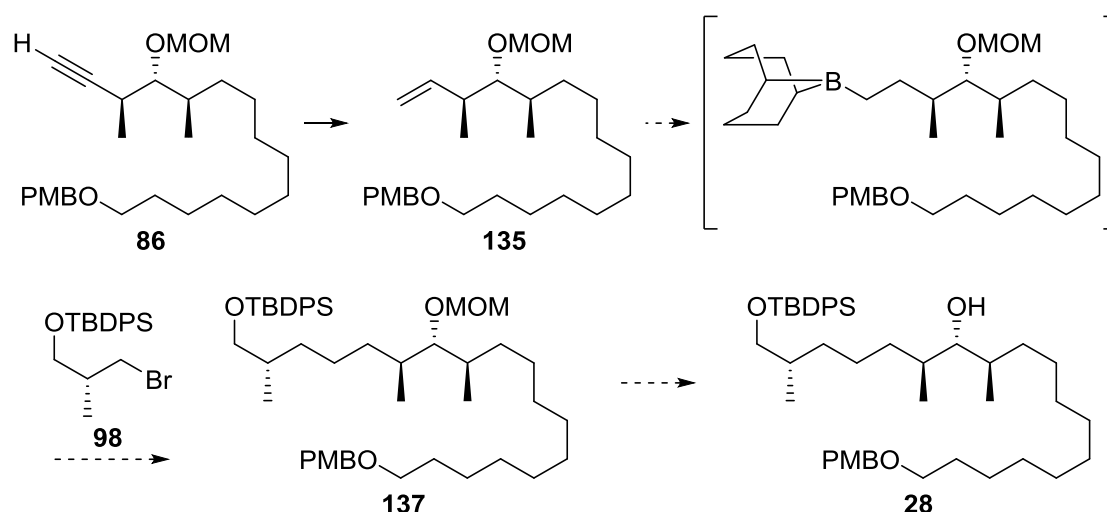
Der Mechanismus der $\text{sp}^3\text{-sp}^3$ -Kupplungsreaktion mit Palladium ist Literatur bekannt.^[125] In diesem zyklischen Mechanismus wird das gewünschte Kupplungsprodukt über eine oxidative Addition, Transmetallierung und eine reduktive Eliminierung gebildet. Ein Nebenprodukt kann auftreten, sobald die oxidative Addition mit dem elektrophilen Alkyl und die Transmetallierung langsamer sind als die β -Hydrid-Eliminierung. Es bildet sich ein olefinisches Derivat.

Schema 64: Zyklischer Mechanismus der $\text{sp}^3\text{-sp}^3$ -Kupplung. Das olefinische Nebenprodukt kann mit einem β -Hydrid-Eliminierungszyklus beschrieben werden.

Die Reaktionsbedingungen sind sehr mild und tolerieren viele Funktionalitäten (Amine, Ester, Ether, Nitrile, Alkene, Alkine). Die zweizähligen Liganden ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$), Triarylphosphine, Trialkylphosphine und Arsine sind ineffektiv in der Alkyl-Alkyl-Kreuzkupplung. Tricyclohexylphosphin ist der geeignetste Ligand. Die C-H -Bindung wird mit 9-BBN-Derivaten aktiviert. Ein weiterer Vorteil der Reaktion liegt in der Unempfindlichkeit gegenüber Feuchtigkeit. Wasser ist sogar notwendig für die Reaktion. Da das Produkt bei der $\text{sp}^3\text{-sp}^3$ -Kupplung gesättigt ist, ist keine anschließende Reduktion notwendig.

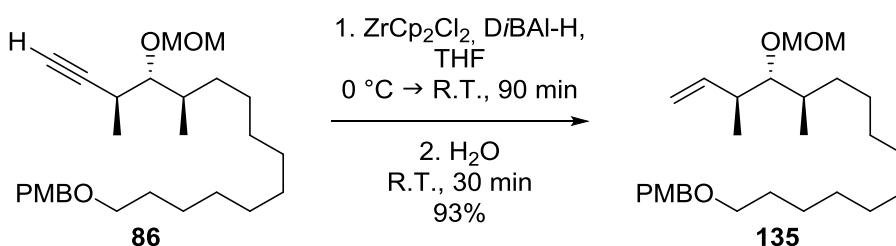
4.3.6.2 Fu-Suzuki-Kupplung

Eine weitere Alternative, die Suzuki-Miyaura-Reaktion, wurde ebenfalls von Fu beschrieben.^[17, 124] Es handelt sich hierbei um eine Palladium-katalysierte Kupplung zwischen einem Borderivat und einem primären Bromid **98** (Schema 65).



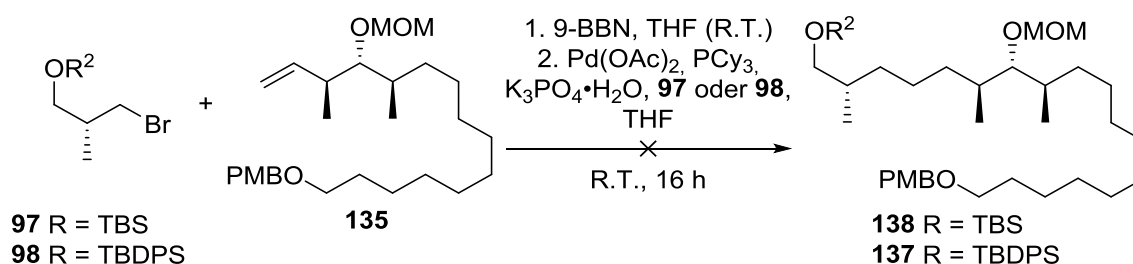
Schema 65: Geplante Synthese von Alkohol **28** mit der Suzuki-Miyaura-Fu-Reaktion als Schlüsselschritt.

Das terminale Alken **135** wurde aus dem Alkin **86** mit dem Schwartz-Reagenz in kleinen Mengen synthetisiert und mit 93% Ausbeute gebildet (Schema 66). Es wurde hauptsächlich das zuvor erhaltene Nebenprodukt **135** für die Suzuki-Miyaura-Fu-Kupplung verwendet (Abbildung 30).



Schema 66: Umsetzung des terminalen Alkins **86** in das terminale Alken **135**.

Anschließend wurde die Reaktion von Alken **135** mit 9-Borbornicyclo[3.3.1]nonan untersucht.^[124] Zu dieser Reaktionsmischung wurde Palladium^{II}acetat, Tricyclohexylphosphin, Kaliumphosphat-Monohydrat und Bromid **97** oder **98** gegeben. Das Alken **135** sollte in der ersten Stufe durch eine Hydroborierung in das Borderivat überführt werden und direkt in der Suzuki-Miyaura-Reaktion gekuppelt werden (Schema 67).



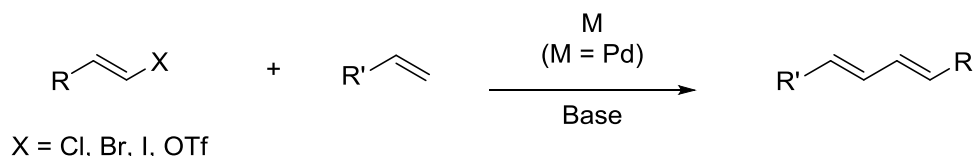
Schema 67: Kupplungsversuch zwischen terminalem Alken **135** und Bromid **97** oder **98** unter Suzuki-Fu-Bedingungen.

Es stellte sich allerdings heraus, dass Alken **135** nicht in das Borderivat überführt werden konnte, auch nicht nach längerer Reaktionszeit. Es erfolgte keine Umsetzung in der Reaktion und die Edukte konnten isoliert werden. Die Reaktion wurde mit unterschiedlichen Schutzgruppen ($\text{R}^2 = \text{TBS}$, TBDPS) durchgeführt und in beiden Fällen wurde Alken **135** teilweise zersetzt und isoliert.

4.3.7 sp^2 - sp^2 -Kreuzkupplung

4.3.7.1 Allgemeines

Die Heck-Reaktion (auch Mizoroki-Heck-Reaktion genannt) ist ein Beispiel einer Palladium-katalysierten sp^2 - sp^2 -Kreuzkupplung zwischen einem Vinylhalogenid beziehungsweise Triflat und einem elektronarmen Alken mit mindestens einem Wasserstoff-Atom. Der Vorteil der Heck-Reaktion liegt in der Möglichkeit, planare sp^2 -Hybridsysteme zu verbinden.^[126]



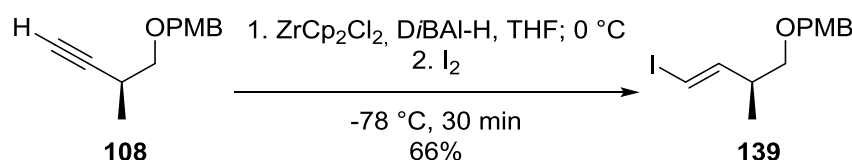
Schema 68: Allgemeine sp^2 - sp^2 -Kreuzkupplung nach Heck.

Nach der sp^2 - sp^2 -Kupplung sollten die Zweifachbindungen zur gesättigten Verbindung reduziert werden, um das gewünschte PMB-Etherat zu erhalten (Schema 43).

4.3.7.2 Heck-Kupplung

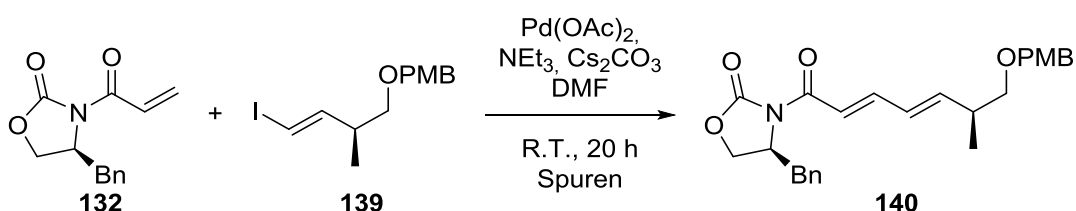
Nach vielen Kupplungsversuchen mit sp - sp^3 -, sp - sp^2 - und sp^3 - sp^3 -Systemen wurde die Heck-Kupplung an Test-Systemen durchgeführt.^[126] Würde die Heck-Kupplung in der Sorangiolid A Totalsynthese eingesetzt, verlängerte sich die Synthese des Süd-Fragments um mindestens drei zusätzliche Stufen. Die beiden Doppelbindungen müssten hydriert werden und das letzte asymmetrische Zentrum (die Methylgruppe in 1,5 *anti*-Stellung zu der bereits vorhandenen Methylgruppe) in einer Evans-Alkylierung eingeführt werden (Schema 56 in Kapitel 4.3.5). Anschließend sollte der Oxazolidinon-Rest abgespalten werden.

Wie in der Literatur beschrieben, wurde Vinyljodid **139** aus Alkin **108** mit dem Schwartz-Reagenz in 66% Ausbeute synthetisiert (Schema 69).^[127]



Schema 69: Synthese von Vinyljodid **139** aus Alkin **108** mit dem Schwartz-Reagenz.

In der Heck-Kupplung reagierte Vinyljodid **139** mit Oxazolidinon **132**, jedoch wurde Kupplungsprodukt **140** nur in Spuren identifiziert (Schema 70).



Schema 70: Heck-Kupplung zwischen Vinyljodid **139** und Oxazolidinon **132**.

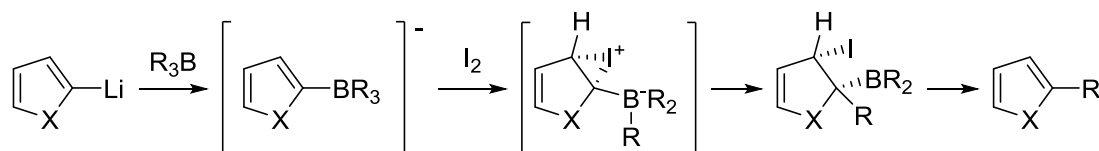
Bei diesen unbefriedigenden Ausbeuten und der verlängerten Syntheseroute ist diese Kupplungsreaktion keine Alternative.

4.3.8 sp^2 - sp^3 -Kreuzkupplung

4.3.8.1 Allgemeines

Nachdem die Fu-Variante der Suzuki-Miyaura-Kupplung (Kapitel 4.3.6) nicht erfolgreich war, wurde entschieden, die gewöhnlichen Bedingungen der Suzuki-Miyaura-Kupplung zu verwenden. Bei dieser Kreuzkupplung handelt es sich um eine Palladium-katalysierte Reaktion zwischen einem Vinyljodid und einem Borderivat, das aus einem primären Bromid *in situ* erzeugt wird.^[128]

Das erste Beispiel einer sp^2 - sp^3 -Kupplungsreaktion wurde von Levy 1978 mit Pyrrolen beschrieben (Schema 71). Lithium deprotoniertes Pyrrol wurde mit einem Trialkylboran umgesetzt und anschließend mittels Iod umgelagert.^[129] 1979 publizierte Suzuki ein ähnliches Beispiel mit Furanen.^[130]

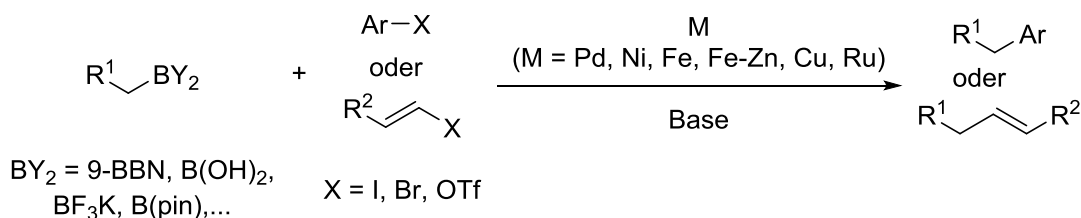


X = N-R¹ oder O

Schema 71: Beispiele von sp^2 - sp^3 -Kreuzkupplungen nach Levy und Suzuki.

Seitdem wurden weitere Beispiele von sp^2 - sp^3 -Kreuzkupplungen in der Literatur beschrieben. Der Kupplungspartner mit dem sp^2 -Zentrum ist meistens ein Aromat und seltener ein Vinylderivat.

Die Suzuki-Miyaura-Reaktion ist eine besondere Palladium-katalysierte Methode für die sp^2 - sp^3 -Kreuzkupplung zwischen aromatischen bzw. vinylischen Halogeniden und Alkylbor-Verbindungen (R^1 -CH₂-BY₂) (Schema 72).^[128]

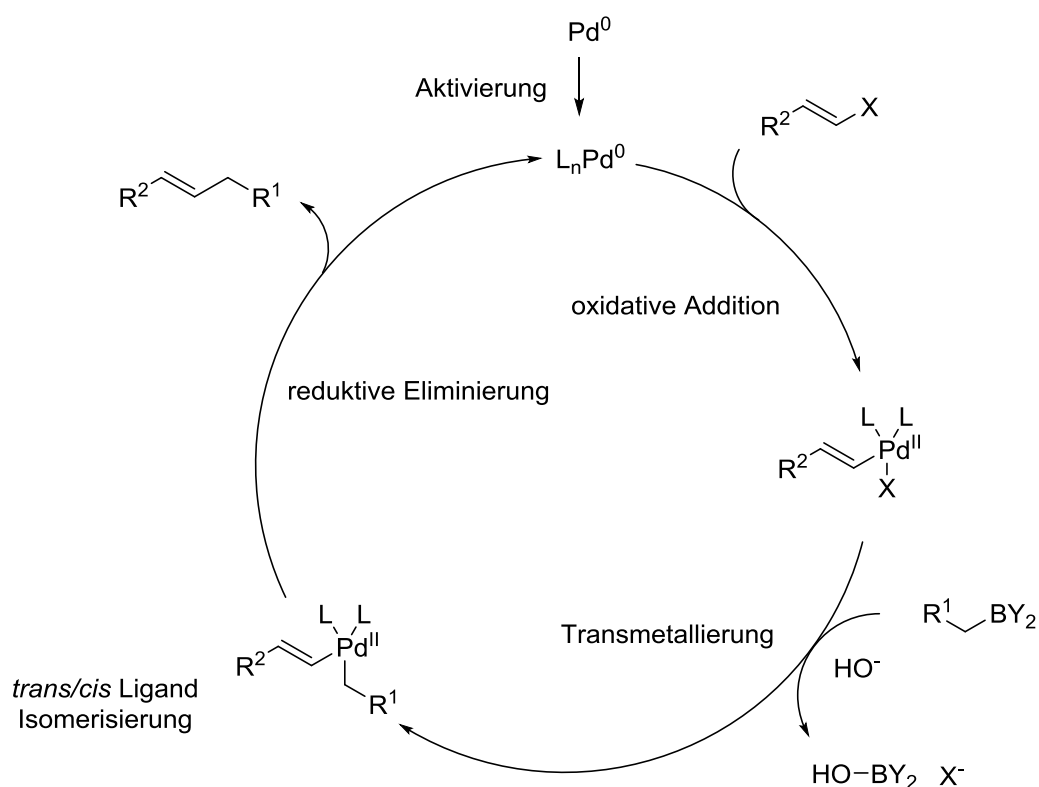


Schema 72: Allgemeine sp^2 - sp^3 -Kupplung nach Suzuki-Miyaura.

Es ist eine der umfangreicheren Übergangsmetall-katalysierten C-C-Bildungsreaktionen und es wurden zahlreiche Naturstoff Totalsynthesen publiziert, in denen die Suzuki-Miyaura-Methode angewendet wurde.^[131] Tatsächlich sind die Reaktionsbedingungen besonders mild, wodurch viele Funktionalitätsgruppen toleriert werden. Außerdem sind Borverbindungen wenig giftig (im Vergleich zu Organozinn- und Organozink-Spezies), relativ stabil, und einfach darzustellen sofern nicht kommerziell erhältlich. Bor-Alkyl-Suzuki-Kupplungen mit Alkylbor-Verbindungen sind aber gegenüber Sauerstoff empfindlich. Außerdem sind Alkyl-BBN nicht kommerziell erhältlich und müssen *in situ* gebildet und ohne Zwischenreinigung eingesetzt werden.^[132]

Mechanistisch verläuft diese Kreuzkupplungsreaktion nach dem typischen Mechanismus Palladium-katalysierter Kreuzkupplungen. In der oxidativen Addition inseriert Palladium⁰ in die C-X-Bindung und wird zu Palladium^{II} oxidiert. Der dabei gebildete *cis*-Palladium^{II}-Komplex isomerisiert schnell zum *trans*-Komplex. Anschließend wird in der Transmetallierung ein organischer Rest von der Borspezies auf den Palladium^{II}-Komplex transferiert. Eine Base ist notwendig, um die Bor-Verbindung zu aktivieren. Schließlich

wird das Kupplungsprodukt vom *cis*-Palladium^{II}-Komplex eliminiert und Palladium⁰ regeneriert (Schema 73).



Schema 73: Zyklische Mechanismus der Suzuki-Miyaura- $\text{sp}^2\text{-sp}^3$ -Kreuzkupplung.

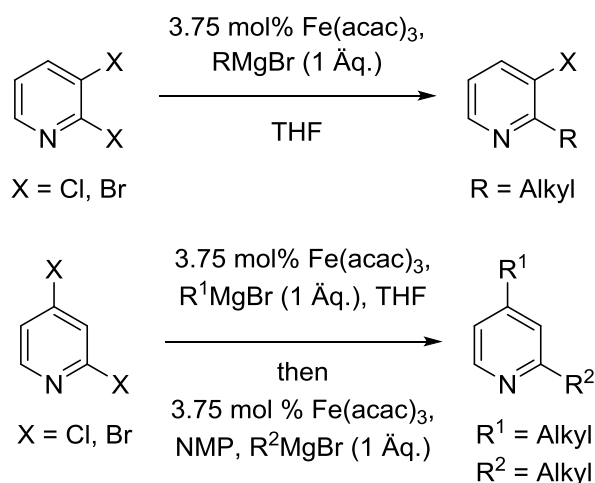
Suzuki-Reaktionen können ebenfalls Nickel-katalysiert durchgeführt werden.^[133] Es ist noch nicht komplett geklärt, ob der Mechanismus über einen radikalischen oder einen geladenen Übergangszustand abläuft. Allerdings verläuft die oxidative Addition an Palladium deutlich leichter als an Nickel, weswegen Palladium-katalysierte-Kupplungen bevorzugt werden. Es können ebenfalls andere Metalle für die Katalyse in den Suzuki-Kupplungen verwendet werden, z. B. Kupfer,^[134] Eisen-Zink-Komplex,^[135] Eisen^[136] oder Ruthenium.^[137]

Inzwischen wurde eine Vielzahl von Borreagenzien für enantioselective Suzuki-Miyaura-Kupplungen mit sekundären oder tertiären sp^3 -Zentren entwickelt. Crudden,^[138] Molander^[139] und Aggarwal^[140] publizierten Beispiele unter Retention der Konfiguration und Biscoe,^[141] Sugimoto,^[142] Molander^[143] und Hall^[144] unter Inversion der Konfiguration.

Palladium-katalysierte $\text{sp}^2\text{-sp}^3$ -Stille-Kreuzkupplungen wurden ebenfalls unter Inversion der Konfiguration von Hoppe^[145] und Retention der Konfiguration von Falck^[146] veröffentlicht. Eine Nickel-katalysierte $\text{sp}^2\text{-sp}^3$ -Hiyama-Kupplungsreaktion zwischen Arylsilanen und achirale sekundären Alkylhalogeniden wurde von Fu beschrieben.^[147] Knochel stellte eine Palladium und Eisen-katalysierte diastereoselektive $\text{sp}^2\text{-sp}^3$ -Negishi-Kreuzkupplung von zyklischen Verbindungen vor.^[148] Eine Nickel-katalysierte Kumada-Kreuzkupplung von tertiären sp^3 -Zentren mit schlechtem Chiralitätstransfer wurde von Biscoe beschrieben.^[149] Diese Beispiele funktionieren aber in der Regel nur mit aromatischen Verbindungen als sp^2 -Kupplungspartnern. Zudem werden hier nur Kupplungen mit primären sp^3 -Zentren vorgestellt.

Ford veröffentlichte 2013 eine chemoselektive Eisen-katalysierte $\text{sp}^2\text{-sp}^3$ -Kreuzkupplung zwischen Dihalogenidaromaten und primären Alkyl-Grignard-Reagenzien.^[150] Der Katalysator hat den Vorteil umweltfreundlich und preiswert zu sein. Das Leistungsvermögen dieser Reaktion liegt in ihrer Selektivität. Bei *ortho,meta*-dihalogenierten Heteroaromaten wird überwiegend das *ortho*-Kupplungsprodukt isoliert.

Wenn *ortho,para*-dihalogenierte Heteroaromaten eingesetzt wurden, fand die Kupplung bevorzugt in *para*-Position statt. Es war sogar möglich, eine zweite Kupplung in *ortho*-Position mit *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) durchzuführen. Dieser regioselektive Mechanismus ist noch nicht völlig verstanden (Schema 74).

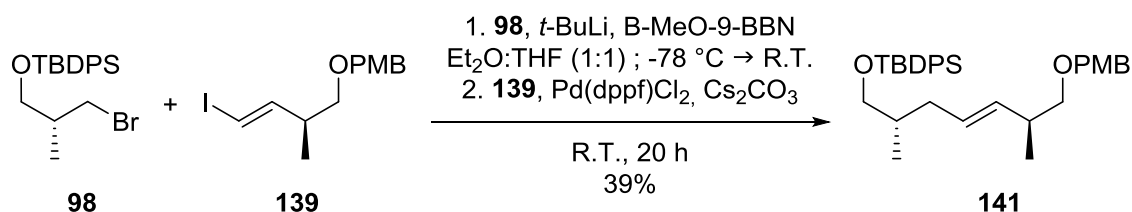


Schema 74: sp^2 - sp^3 -Kreuzkupplung nach Ford.

Für die Totalsynthese von Sorangiolid A (**1**), in dem keine aromatische Funktionalität enthalten und keine Chiralitätszentren an C15-C16 vorhanden sind, sollte die Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung eingesetzt werden. Nach der Kupplung sollte die Zweifachbindung zur gesättigten Verbindung reduziert werden, um das gewünschte PMB-Etherat zu synthetisieren.

4.3.8.2 Suzuki-Miyaura-Kupplung

In der Suzuki-Kupplung reagierte Bromid **98** mit zwei Äquivalenten *tert*-Butyllithium und anschließend mit 9-Methoxy-9-borabicyclo[3.3.1]nonan. Das erhaltene Borderivat reagierte über Nacht mit Vinyljodid **139**. Kupplungsprodukt **141** wurde mit 39% Ausbeute synthetisiert (Schema 75).^[127-128, 151]



Schema 75: Suzuki-Kupplung zwischen Vinyljodid **139** und Bromid **98**.

In diesem Fall ist die asymmetrische Methylgruppe in 1,5-*anti*-Stellung bereits im Startmaterial vorhanden.

Zunächst wurde Vinyljodid **142** aus Alkin **86** mit dem Schwartz-Reagenz synthetisiert, wie zuvor für das Testsystem beschrieben (Tabelle 22).^[120-121] Es konnten verschiedene Reaktionsbedingungen verwendet werden. In den ersten Fällen wurde das Schwartz-Reagenz *in situ* aus der Reaktion von Zirconocendichlorid mit Diisobutylaluminiumhydrid gebildet. Die Reaktion zwischen dem terminalen Alkin und dem *in situ* gebildeten Schwartz-Reagenz ergab eine Ausbeute von 62 bis 86%. Es wurde jedoch im NMR-Spektrum festgestellt, dass das chromatographisch gereinigte Produkt eine 1:1 Mischung aus Produkt **142** und Nebenprodukt **135** war (Abbildung 30). Wurde das kommerziell erhältliche Schwartz-Reagenz eingesetzt, war die Ausbeute deutlich niedriger (50%). Allerdings konnte auch hier nicht verhindert werden, das Produkt **142** in Mischung mit Nebenprodukt **135** gebildet wurde.

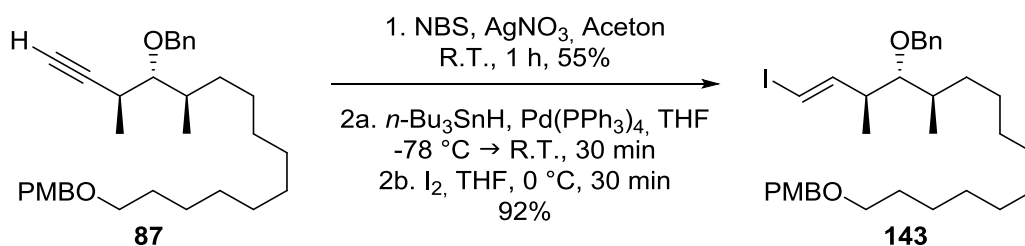
Wie zuvor beschrieben, konnte Vinylidiod **143** aus Benzyl geschütztem Alkohol **87** synthetisiert werden.^[120-121] Auch hier wurden das *in situ* synthetisierte und kommerziell erhältliches Schwartz-Reagenz miteinander verglichen. Die Reaktion verlief mit besserer Ausbeute bei -15 °C als bei 0 °C. Beide Schwartz-Reagenzien waren hier vergleichbar, obwohl das *in situ* synthetisierte Schwartz-Reagenz leicht bessere Ausbeuten ergab.

Es war auch möglich, das Vinylidiod über zwei Stufen zu synthetisieren. Dafür wurde das terminale Alkin mit Tributylzinnhydrid und dem [1,1'-Bis-(diphenylphosphino)-ferrocen]-dichlorpalladium^{II}-Dichlormethan Komplex umgesetzt.^[152] Nach einer kurzen chromatographischen Reinigung reagierte dieses Zinn-Derivat mit Iod. Das gewünschte (*E*)-Vinylidiod wurde mit 92% Ausbeute erhalten. Nach NMR-Analyse stellte sich heraus, dass das Reaktionsprodukt wieder eine 1:1 Mischung aus Produkt **143** und Nebenprodukt **136** war (Abbildung 30). Diese Ergebnisse sind in Tabelle 22 zusammengefasst.

Tabelle 22: Reaktionsbedingungen und Ausbeuten der Synthese von Vinylidiod **142** und **143** aus Alkin **86** beziehungsweise **87** mit dem Schwartz-Reagenz (a: Mischung aus Produkt **142** und Nebenprodukt **135** (ca. 1:1), b: Mischung aus Produkt **143** und Nebenprodukt **136** (ca. 1:1))

	R ¹	Reagenzien	Lösungsmittel	t (h)	θ (°C)	η (%)
1	MOM	ZrCp ₂ Cl ₂ , DiBAL-H ; I ₂	THF	0.5	-78	62 ^a
2	MOM	ZrCp ₂ Cl ₂ , DiBAL-H ; I ₂	THF	0.5	-15	79 ^a
3	MOM	ZrCp ₂ Cl ₂ , DiBAL-H ; I ₂	THF	1	-15	86 ^a
4	MOM	ZrCp(H)Cl ; I ₂	THF	3	0	50 ^a
5	Bn	ZrCp ₂ Cl ₂ , DiBAL-H ; I ₂	THF	0.5	-15	97 ^b
6	Bn	ZrCp(H)Cl ; I ₂	THF	0.5	-15	95 ^b
7	Bn	ZrCp(H)Cl ; I ₂	THF	0.1	0	60 ^b
8	Bn	ZrCp ₂ Cl ₂ , LiHBEt ₃ ; I ₂	THF	2	0	81 ^b
9	Bn	<i>n</i> -Bu ₃ SnH, Pd(dppf)Cl ₂ ; I ₂	THF	0.5	0	92 ^b

Einer ähnlichen Idee folgend, wurde das Vinylidiod über drei Stufen synthetisiert. Zunächst wurde das terminale Alkin mittels *N*-Bromsuccinimid bromiert.^[153] Die Ausbeute dieser ersten Stufe verblieb mit 55% mittelmässig. Anschließend wurde das Zinn-Derivat gebildet und schließlich (*E*)-Vinylidiod **143** synthetisiert. Erneut konnte das Produkt nur als Mischung mit Nebenprodukt **136** (1:1) erhalten werden (Schema 76).



Schema 76: Synthese des Vinylidiods **143** aus Alkin **87** über eine Bromierung und eine Stannylierung.

Vinylidiod **142** und **143** wurden anschließend in Suzuki-Kreuzkupplungen eingesetzt (Tabelle 23). Das Borderivat wurde aus der Reaktion zwischen Bromid **98**, zwei Äquivalenten *tert*-Butyllithium und 9-

Methoxy-9-borabicyclo-[3.3.1]-nonan synthetisiert. Vinyljodid **142** oder **143** reagierten mit [1,1'-Bis(diphenylphosphin)-ferrocen]-dichlorpalladium^{II} und anschließend mit dem zuvor erhaltenen Borderivat.^[151] Unter diesen Bedingungen konnte Kupplungsprodukt **144** mit 46% und Kupplungsprodukt **145** mit 51% Ausbeute isoliert werden.

Tabelle 23: Reaktionsbedingungen und Ausbeuten der Suzuki-Kreuzkupplung zwischen Vinyljodid **142** oder **143** und Bromid **98**.

	R ¹	Reagenzien	Lösungsmittel	t (h)	θ (°C)	η (%)
1	MOM	1. 98 , <i>t</i> -BuLi, B-MeO-9-BBN 2. 142 , Pd(dppf)Cl ₂ , Cs ₂ CO ₃	Et ₂ O:THF (1:1)	20	23	46
2	Bn	1. 98 , <i>t</i> -BuLi, B-MeO-9-BBN 2. 143 , Pd(dppf)Cl ₂ , Cs ₂ CO ₃	Et ₂ O:THF (1:1)	20	24	51

Um ein reines Vinyljodid zu erhalten, wurde ein anderer Syntheseweg versucht. Wenn das Alkin iodiert und anschließend hydriert wird, kann ein (*Z*)-Vinyljodid synthetisiert werden (Tabelle 24).^[154] Zunächst wurde das terminale Alkin mit *n*-Butyllithium deprotoniert und reagierte anschließend mit Iod. Das gewünschte Produkt konnte mit 57% isoliert werden. Die gleiche Reaktion konnte auch mit *N*-Iodsuccinimid und Silbernitrat durchgeführt werden. Es wurde festgestellt, dass die bessere Ausbeute nach kurzer Reaktionszeit (zwei Stunden) erreicht werden konnte.

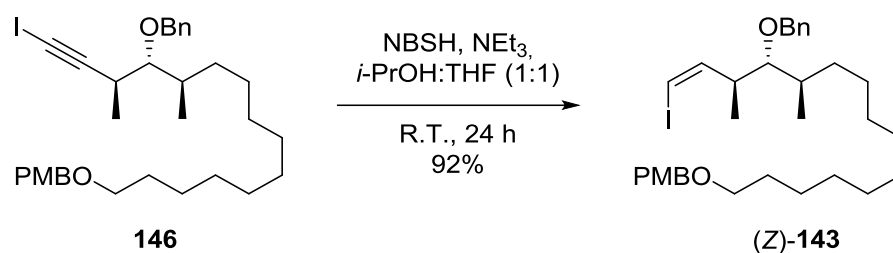
Tabelle 24: Reaktionsbedingungen und Ausbeuten der Umwandlung des terminalen Alkins **87** in Alkinjodid **146** (a: Mischung aus Edukt **87** und Produkt **146**, b: Reines Produkt **146**).

	Reagenzien	Lösungsmittel	t (h)	θ (°C)	η (%)
1	<i>n</i> -BuLi; I ₂	THF	0.5	-78 °C → R.T.	57 ^a
2	NIS, AgNO ₃	Aceton	4	R.T.	62 ^b
3	NIS, AgNO ₃	Aceton	3	R.T.	77 ^b
4	NIS, AgNO ₃	Aceton	2	R.T.	99 ^b
5	NIS, AgNO ₃	Aceton	1	R.T.	81 ^b

Eine einfache Methode, um ein Alkin in ein Alken zu reduzieren, beruht auf der Verwendung eines Hydrazidderivats. Ein literaturbekanntes Beispiel ist das 2-Nitrobenzolsulfonylhydrazid (**148**).^[155] Es kann aus 2-Nitrobenzolsulfonylchlorid (**147**) mit guter Ausbeute (89%) hergestellt werden.

Die Hydrierung von Iodalkin **146** verlief am besten mit mindestens zwei Äquivalenten NBSH. Die Reaktion ergab nur das gewünschte (*Z*)-Vinyljodid (*Z*)-**143** (Schema 77). Es konnten keine Nebenprodukte identifiziert werden. Die Ausbeute war in der Regel sehr gut (über 90%). Die Reaktionszeit variierte in Abhängigkeit

von der Eduktmenge. Bei größeren Ansätzen (bis 5 g) musste die Reaktion wenigstens 24 Stunden rühren, um einen kompletten Umsatz zu erreichen.



Schema 77: Diimid-Reduktion von Iodalkin **146** in (Z)-Vinyl iodid (Z)-**143**.

Mit reinem Vinyl iodid (Z)-**143** wurde die Suzuki-Kupplung erneut untersucht.^[156] Die Herausforderung bestand hier in der Kupplung eines (Z)-Vinyl iodids, das möglicherweise eine andere Aktivität als das entsprechende (E)-Vinyl iodid besitzt.

Die Kupplung wurde zunächst unter den gleichen Reaktionsbedingungen durchgeführt wie zuvor. Das gewünschte Kupplungsprodukt konnte isoliert werden, aber erneut als Mischung aus den Produkten (Z)-**145** und **136**. Das unerwünschte Produkt **136** war bereits aus der Suzuki-Kupplung unter Verwendung von Vinyl iodid (E)-**143** bekannt (Abbildung 30). Um die Nebenreaktion zu verhindern, wurde versucht, einen Phosphinzusatz zu der Reaktionsmischung zuzugeben.^[157] Tricyclohexylphosphin optimierte tatsächlich die Kupplung, und reines Kupplungsprodukt (Z)-**145** konnte mit 75% Ausbeute isoliert werden. Unter Zusatz von Tricyclohexylphosphinoxid verlief die Reaktion ebenfalls selektiver, doch die Ausbeute fiel mit nur 50% geringer aus. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 25 zusammengefasst.

Tabelle 25: Reaktionsbedingungen und Ausbeuten der Suzuki-Miyaura-Kupplung zwischen Vinyl iodid (Z)-**143** und Bromid **98** (a: Mischung aus Kupplungsprodukte (Z)-**145** und Nebenprodukt **136**, b: Reines Produkt (Z)-**145**)

	Reagenzien	Zusatz	Lösungsmittel	t (h)	θ (°C)	η (%)
1	1. 98 , <i>t</i> -BuLi, B-MeO-9-BBN 2. (Z)- 143 , Pd(dppf)Cl ₂ , Cs ₂ CO ₃	-	Et ₂ O:THF (1:1)	20	R.T.	72 ^a
2	1. 98 , <i>t</i> -BuLi, B-MeO-9-BBN 2. (Z)- 143 , Pd(dppf)Cl ₂ , Cs ₂ CO ₃	PCy ₃	Et ₂ O:THF (1:1)	20	R.T.	75 ^b
3	1. 98 , <i>t</i> -BuLi, B-MeO-9-BBN 2. (Z)- 143 , Pd(dppf)Cl ₂ , Cs ₂ CO ₃	OPCy ₃	Et ₂ O:THF (1:1)	20	R.T.	50 ^b

Nach den Ergebnissen der C15-C16-Kupplungen wurde die Suzuki-Miyaura-Reaktion weiterhin in der Sorangiolid A Synthese angewendet.

4.4 Hydrierung der Doppelbindung und Schutzgruppenabspaltung

Die Schwierigkeit lag in der Hydrierung der Doppelbindung ohne Abspaltung der PMB-Schutzgruppe.^[158] Wurde Kupplungsprodukt **144** mit Palladium auf Aktivkohle in Essigsäureethylester hydriert, konnte das gewünschte Produkt mit 82% Ausbeute isoliert werden. Es wurde keine PMB-Abspaltung beobachtet.

Sobald das Palladium auf Aktivkohle mit dem Adams Katalysator (Platin^{IV}dioxid) ersetzt wurde, konnte das gewünschte Produkt nur noch mit 60% Ausbeute isoliert werden. Es wurde ebenfalls keine PMB-Abspaltung beobachtet. Alternativ wurde auch Raney-Nickel (eine Nickel-Aluminium-Legierung) in Ethanol eingesetzt. Unter diesen Bedingungen wurde das hydrierte Produkt **137** mit 94% Ausbeute isoliert. Wie in Tabelle 26 zusammengefasst, wurden die Reaktionsbedingungen unter Verwendung von Raney-Nickel für die weitere Hydrierung verwendet.

Tabelle 26: Reaktionsbedingungen und Ausbeuten der Hydrierung des Kupplungsprodukts **144** (a: teilweise PMB-Abspaltung).

	Reagenzien	Lösungsmittel	t (h)	θ (°C)	η (%)
1	Pd/C, H ₂ (1 bar)	EtOAc	2	R.T.	82
2	PtO ₂ , H ₂ (1 bar)	EtOAc	1	R.T.	60
3	PtO ₂ , H ₂ (1 bar)	EtOAc	24	R.T.	94 ^a
4	Raney/Ni, H ₂ (1 bar)	EtOH	6	R.T.	94

Nach der Hydrierung der Doppelbindung wurde die MOM-Abspaltung untersucht. Es wurden unterschiedliche Bedingungen verwendet, um die MOM-Schutzgruppe abzuspalten ohne die TBDPS und/oder PMB-Schutzgruppen zu verlieren.

Zunächst wurden unterschiedliche saure Bedingungen verwendet. Wurde Verbindung **137** mit der Lewis-Säure Zinkbromid umgesetzt, konnte keine Reaktion beobachtet werden.^[159] Die Anwendung einer starken organischen Säure wie Trifluoressigsäure zerstörte das Edukt.^[160] Es konnte keine Reaktion mit Bismut^(III)trifluormethansulfonat beobachtet werden.^[161] Die Verwendung von Catecholborchlorid führte zur Bildung des gewünschten Produkts unter gleichzeitiger Abspaltung von TBDPS- und/oder PMB-Schutzgruppe.^[162] Ausschließlich mit Pyridinium *para*-toluolsulfonat in tert-Butanol unter Rückfluss konnte das gewünschte Produkt **28** in hohe Ausbeute (91%) isoliert werden.^[163] Die unterschiedlichen Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 27 zusammengefasst.

Tabelle 27: Reaktionsbedingungen und Ausbeuten der MOM Abspaltung von Verbindung **137** (a: Keine Reaktion, b: Zersetzung, c: Mischung von unterschiedliche Produkten).

	Reagenzien	Lösungsmittel	t (h)	θ (°C)	η (%)
1	ZnBr ₂	CH ₂ Cl ₂	4	R.T.	- ^a
2	TFA	MeOH:CH ₂ Cl ₂	1	R.T.	- ^b
3	Bi(OTf) ₃	THF:H ₂ O (1:1)	24	R.T.	- ^a
4	Catecholboronchlorid	CH ₂ Cl ₂ , H ₂ O (0.5 Äq.)	18	0 °C	- ^c
5	PPTS	<i>t</i> -BuOH	24	Rückfluss	91

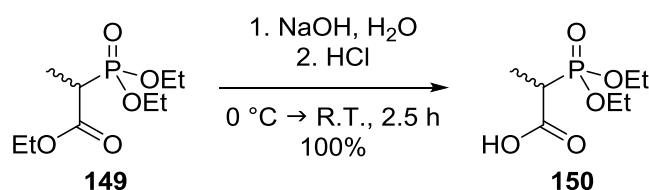
Eine Alternative wäre eine Benzyl-Schutzgruppe. Der Vorteil der Benzyl-Schutzgruppe ist eine Abspaltung in einer einzigen Stufe mit der Hydrierung der Doppelbindung.^[158, 164] Laut Literatur sollte das gewünschte Produkt unter Verwendung von Raney-Nickel in Ethanol reduziert werden. Unter dieser Bedingung wurde Alkohol **28** in 99% Ausbeute erhalten.^[164] Das Kupplungsprodukt reagierte bei Verwendung von Palladium auf Aktivkohle nicht und Verbindung **28** konnte vollständig reisoliert werden. Reaktionsbedingungen mit Raney-Nickel wurden für die Hydrierung der (Z)-Doppelbindung und der Benzyl-Abspaltung von Verbindung (Z)-**145** eingesetzt. Das hydrierte Produkt **28** konnte in sehr guter Ausbeute (99%) isoliert werden. Dies ist in Tabelle 28 zusammengefasst.

Tabelle 28: Reaktionsbedingungen und Ausbeuten der Hydrierung der Kupplungsprodukte (E)-**145** und (Z)-**145** (a: Edukt reisoliert).

	Edukt	Reagenzien	Lösungsmittel	t (h)	θ (°C)	η (%)
1	(E)- 145	Raney/Ni, H ₂ (1 bar)	EtOH	24	R.T.	99
2	(E)- 145	Pd/C, H ₂ (1 bar)	EtOAc	24	R.T.	- ^a
3	(Z)- 145	Raney/Ni, H ₂ (1 bar)	EtOH	24	R.T.	99

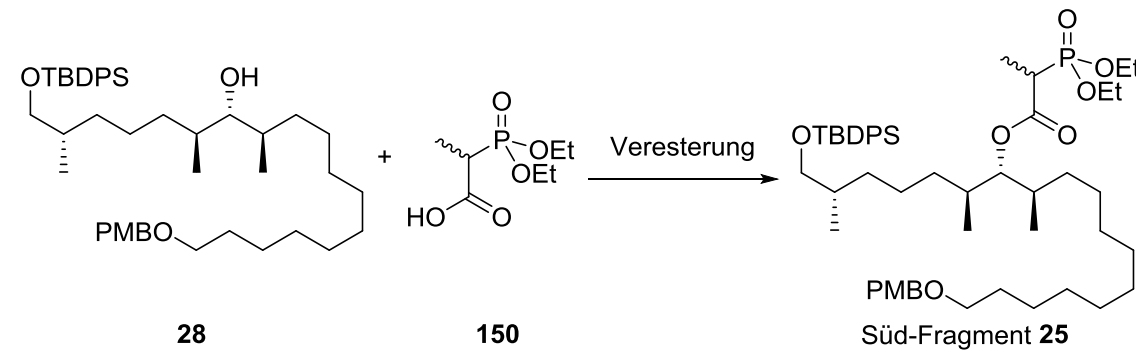
4.5 Veresterung

Im letzten Schritt sollte Süd-Fragment **25** mittels einer Veresterung erhalten und dafür Carbonsäure **150** vorbereitet werden. 2-(Diethoxyphosphoryl)-propansäureethylester (**149**) wurde mit Natriumhydroxid und anschließend Salzsäure verseift. Die gewünschte 2-(Diethoxyphosphoryl)-propansäure (**150**) wurde quantitativ gebildet (Schema 78).^[165]



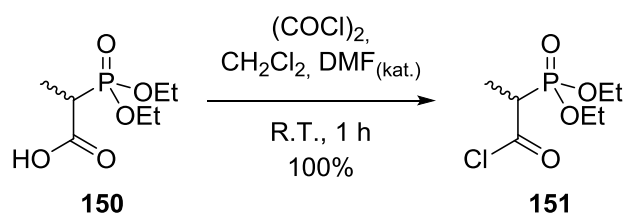
Schema 78: Verseifung des 2-(Diethoxyphosphoryl)propansäureethylesters (**149**) zu 2-(Diethoxyphosphoryl)-propansäure (**150**).

Für die Veresterung wurden die Steglich-Bedingungen verwendet.^[166] Carbonsäure **150** wurde mit *N,N*-Dicyclohexylcarbodiimid und 4-(Dimethylamino)-pyridin aktiviert und reagierte anschließend mit Alkohol **28**. Das Süd-Fragment **25** wurde mit 57% Ausbeute synthetisiert. Um die Veresterungsausbeute zu verbessern, wurde die Kupplung zwischen Alkohol **28** und Carbonsäure **150** mittels (Benzotriazol-1-yloxy)tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphat (BOP-Reagenz) durchgeführt.^[29, 165] Die Kupplungsreaktion führte zur Bildung von Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) und zu dem gewünschten Produkt bei vergleichbar guter Ausbeute (44%). Um die Ausbeute weiter zu optimieren, wurde das *N,N*-Diisopropylcarbodiimid eingesetzt.^[167] Unter diesen Bedingungen konnte aber die Ausbeute nicht verbessert werden. Die unterschiedlichen Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 29 zusammengefasst.

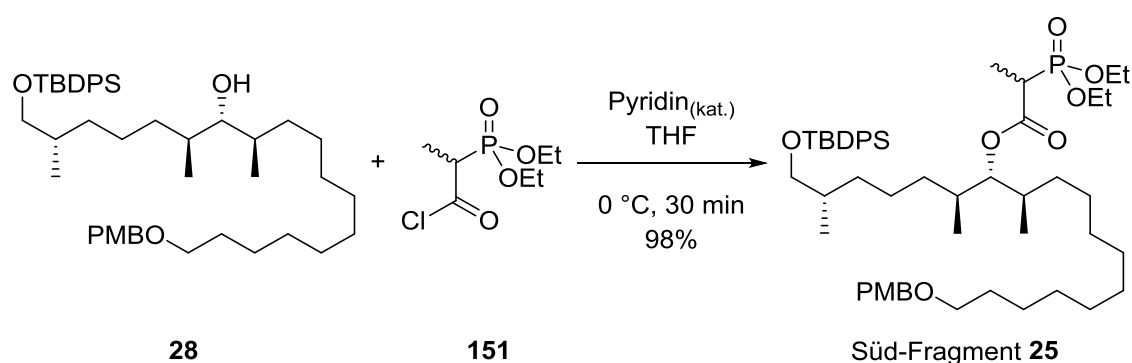
Tabelle 29: Reaktionsbedingungen und Ausbeuten der Veresterung zwischen Carbonsäure **150** und Alkohol **28**.


	Reagenzien	Lösungsmittel	t (h)	θ (°C)	η (%)
1	DCC, DMAP	CH ₂ Cl ₂	1	R.T.	46
2	DCC, DMAP	CH ₂ Cl ₂	24	R.T.	57
3	BOP, DMAP	CH ₂ Cl ₂	24	R.T.	44
4	DIPC, DMAP	CH ₂ Cl ₂	24	R.T.	40

Um auf eine Aktivierung durch ein Kupplungsreagenz zu verzichten und die Reaktion zu optimieren, wurde versucht, die Carbonsäure zum Säurechlorid zu konvertieren. Carbonsäure **150** reagierte mit Oxalylchlorid und einer katalytischen Menge von Dimethylformamid wobei Säurechlorid **151** quantitativ erhalten wurde (Schema 79).^[168]

Schema 79: Umwandlung von Carbonsäure **150** zum Säurechlorid **151**.

Alkohol **28** und Säurechlorid **151** wurden zusammen mit Pyridin umgesetzt.^[154, 169] Das gewünschte Süd-Fragment **25** wurde in sehr guten Ausbeuten (98%) isoliert (Schema 80).

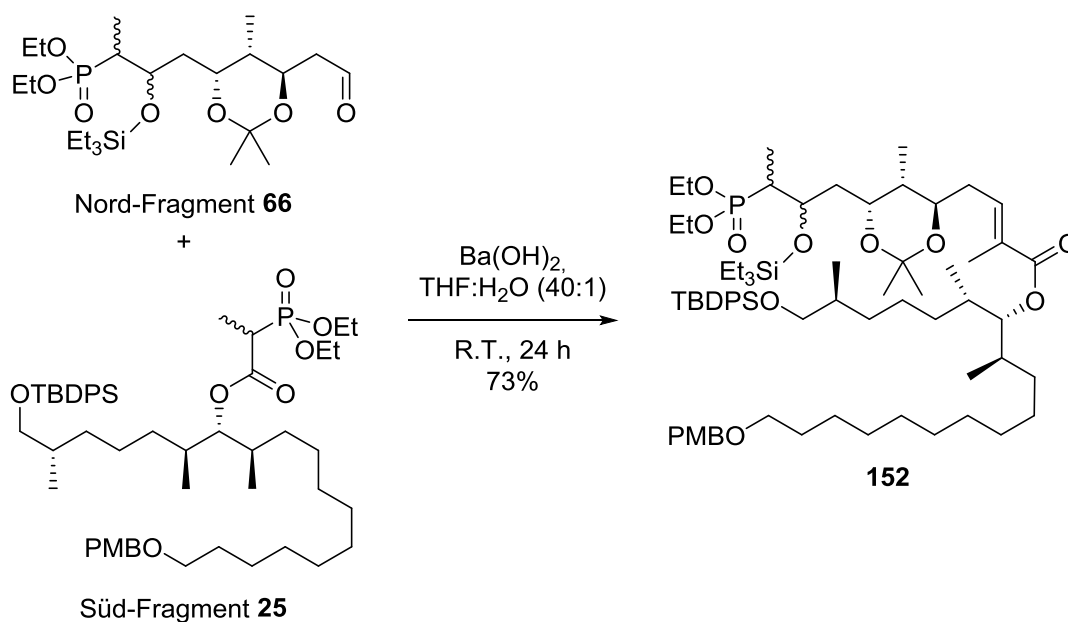
Schema 80: Kupplung zwischen Alkohol **28** und Säurechlorid **151**.

5 Verbindung von Nord-Fragment 66 und Süd-Fragment 25

5.1 Intermolekulare Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung

5.1.1 Kupplung zwischen den Nord- und Süd-Fragmenten mittels Wittig-Horner-Olefinierung

Die erhaltenen Nord-Fragmente **66** und Süd-Fragmente **25** wurden zunächst in einer Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung verbunden. Für die Reaktion wurde Bariumhydroxid-Octahydrat bei 140 °C unter Vakuum getrocknet. Die Nord- und Süd-Fragmente wurden zusammen verbunden und die Doppelbindung gebildet.^[170] Gewünschtes Produkt **152** wurde mit 73% Ausbeute synthetisiert (Schema 81).



Schema 81: Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung zwischen Nord-Fragment **66** und Süd-Fragment **25**.

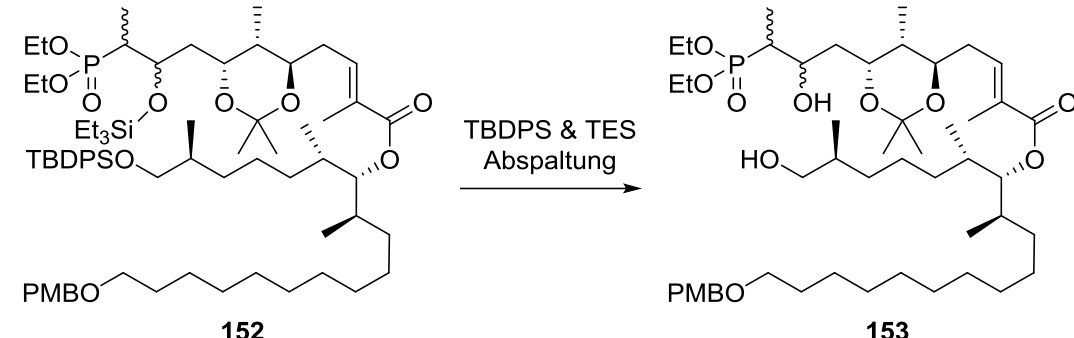
Die Olefinierung wurde auch mit Natriumhydrid als Base untersucht.^[171] In diesem Fall konnte das Produkt **152** jedoch nicht isoliert werden.

5.1.2 Schutzgruppen-Abspaltung und Dess-Martin-Oxidation

Um den Ringschluss in einer zweiten Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung durchführen zu können, mussten anschließend die beiden Silylschutzgruppen abgespalten werden und das β -Hydroxyphosphonat sowie der primäre Alkohol zum Ketophosphonat beziehungsweise zum Aldehyd oxidiert werden.

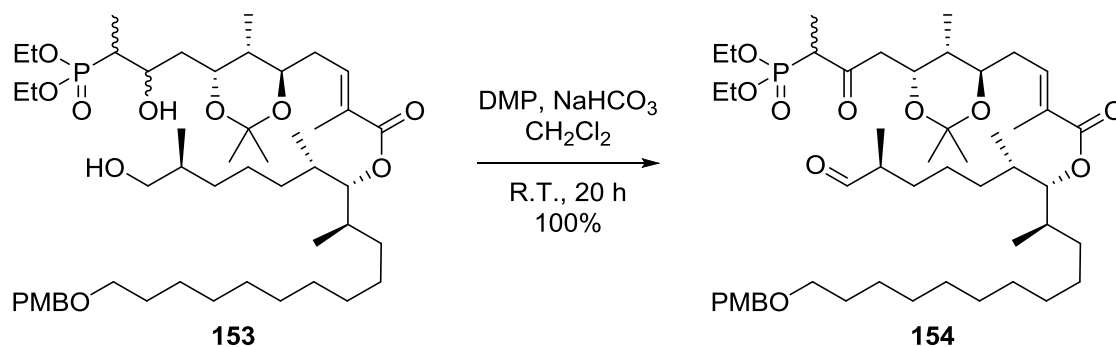
Zunächst wurden die TES- und TBDPS-Schutzgruppen von Verbindung **152** mittels *tetra-N*-Butylammoniumfluorid abgespalten.^[172] Es konnte über eine Kombination von ESI-MS und NMR-Messungen gezeigt werden, dass Produkt **153** gebildet wurde. Das gewünschte Produkt **153** wurde ohne zusätzliche Nebenprodukte synthetisiert, aber mit niedriger Ausbeute von 28% isoliert.

Um die Ausbeute zu verbessern, wurde die TBDPS- und TES-Abspaltung mit dem TAS-F Reagenz durchgeführt.^[173] Diese Fluoridquelle hat den Vorteil, wasserfrei zu sein. Hier ist das Fluorid als Addukt mit der schwachen Lewis-Säure Trimethylsilylfluorid (FSi(CH₃)₃) maskiert. Unter diesen Bedingungen wurde der gewünschte Alkohol **153** mit 90% Ausbeute isoliert (Tabelle 30).

Tabelle 30: Reaktionsbedingungen und Ausbeuten der Silylschutzgruppenabspaltung von Kupplungsprodukt **152**.


	Reagenzien	Lösungsmittel	t (h)	θ (°C)	η (%)
1	TBAF	THF	4	R.T.	28
2	TAS-F	DMF	12	R.T.	90

Alkohol **153** wurde unter Dess-Martin-Bedingungen zu Aldehyd **154** oxidiert.^[59, 66] Wegen seiner hohen Reaktivität wurde das Rohprodukt ohne Reinigung analysiert, und das gewünschte Produkt konnte identifiziert werden (Schema 82).

Schema 82: Dess-Martin-Oxidation des Hydroxyphosphonats und primären Alkohols **153** zum Ketophosphonat bzw. Aldehyd **154**.

5.2 Ringschluss mit der Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion

5.2.1 Zyklisierungsversuch mit Acetonid-Schützung

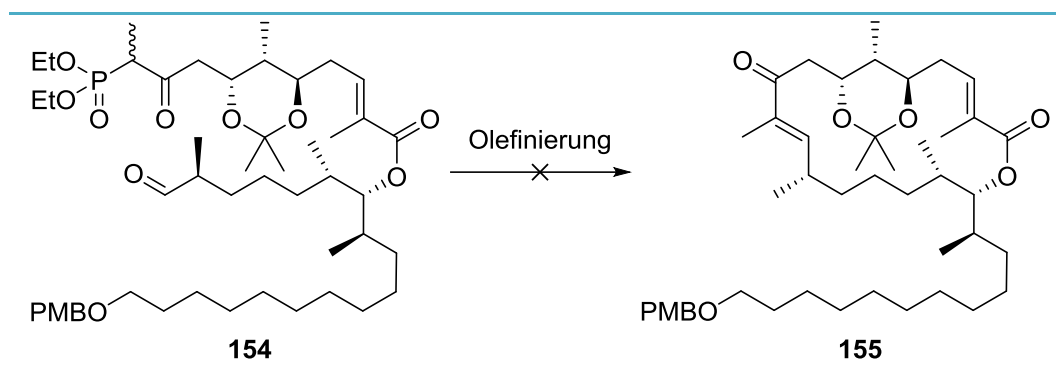
Aufgrund des Chiralitätszentrums in α -Stellung zum Aldehyd, wurde Verbindung **154** gleich in der Ringschlussreaktion eingesetzt.

Da die Olefinierung mit Bariumhydroxid für die Verbindung von Nord- und Süd-Fragment gute Ausbeuten erzielte, wurde zunächst erneut Bariumhydroxid für die Ringschluss-Olefinierung eingesetzt. Obwohl in der Literatur beschrieben ist, dass die HWE-Olefinierung nur in einer Tetrahydrofuran-Wasser Mischung (40:1) das gewünschte Produkt liefert, wurde versucht, die Ringschluss-Olefinierung in wasserfreiem Tetrahydrofuran durchzuführen.^[174] Verbindung **155** konnte nicht isoliert werden, und nur Zersetzungsprodukte wurden gefunden. Sobald die Reaktion in einer Tetrahydrofuran-Wasser-Mischung (40:1) durchgeführt wurde, konnten Zersetzungsprodukte beobachtet und das Ausgangsmaterial **154** isoliert werden.

Im Vergleich zu anderen herkömmlichen Basen, die für die HWE-Olefinierung eingesetzt werden, ist Bariumhydroxid eine sehr milde Base ($pK_b = -2.0$). Alternativ können Masamune-Roush-Bedingungen eingesetzt werden, bei denen entweder DBU ($pK_b = 2.4$)^[175] oder Diisopropylethylamin ($pK_b = 3.5$)^[104, 176]

als Base verwendet werden. Diazabicycloundecen ist als Base sehr stark. Hier zersetzte sich Verbindung **154**. Diisopropylethylamin ist schwächer, dennoch wurde Zersetzung des Ausgangsmaterials beobachtet. Es konnte aber Verbindung **154** teilweise zurückgewonnen werden (Tabelle 31).

Tabelle 31: Reaktionsbedingungen und Ausbeuten der Ringschluss HWE-Olefinierung (a: Zersetzung, b: Zersetzung und teilweise Edukt **154** Reisolierung).

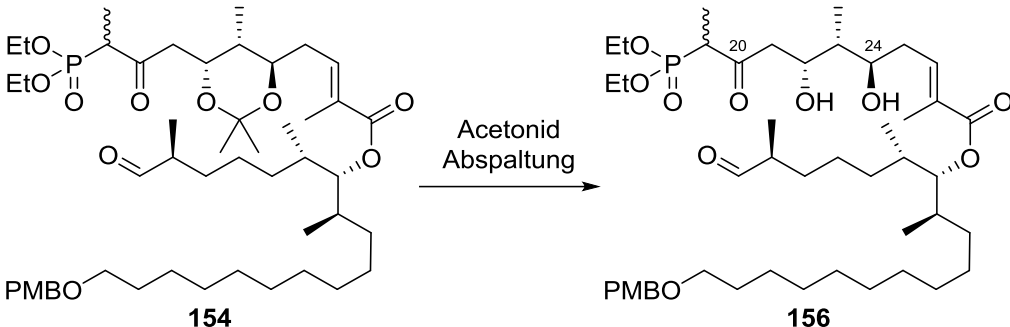


	Reagenzien	Lösungsmittel	t (h)	θ (°C)	η (%)
1	Ba(OH) ₂	THF	24	R.T.	- ^a
2	Ba(OH) ₂	THF:H ₂ O (40:1)	48	R.T.	- ^b
3	LiCl/DBU	MeCN	50	R.T.	- ^a
4	LiCl/DiPEA	MeCN	50	R.T.	- ^b

Im Hinblick auf diese Ergebnisse wurde vermutet, dass der Acetonidring für die niedrige Flexibilität der Struktur verantwortlich ist und dadurch der Ringschluss nicht stattfinden konnte. Mittels Computergestützter Berechnungen konnte gezeigt werden, dass die zyklisierte Struktur ohne Acetonidschutzgruppe weniger Energie ($\Delta = 30 \text{ kJ mol}^{-1}$) aufwies als die geschützte. Es wurde entschieden, die Acetonidschutzgruppe abzuspalten und die HWE-Olefinierung mit dem flexibleren freien Diol zu wiederholen.

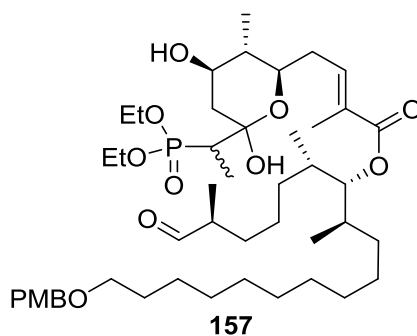
5.2.2 Zyklisierungsversuch ohne Acetonid-Schutzgruppe

Das Acetonid musste unter milden Bedingungen abgespalten werden. Zunächst wurde Aldehyd **154** mit Pyridinium-*para*-toluolsulfonat in einer Mischung aus Tetrahydrofuran und Wasser eingesetzt.^[177] Es fand keine Reaktion statt. Ein Katalysator mit niedrigem pK_A -Wert ist *para*-Toluolsulfonsäure.^[178] Unter Verwendung der gleichen Reaktionsbedingungen bildete sich quantitativ das gewünschte Diol **156**. Das gleiche Produkt konnte mit 94% Ausbeute synthetisiert werden, wenn als Alternative Camphersulfonsäure eingesetzt wurde (Tabelle 32).^[179]

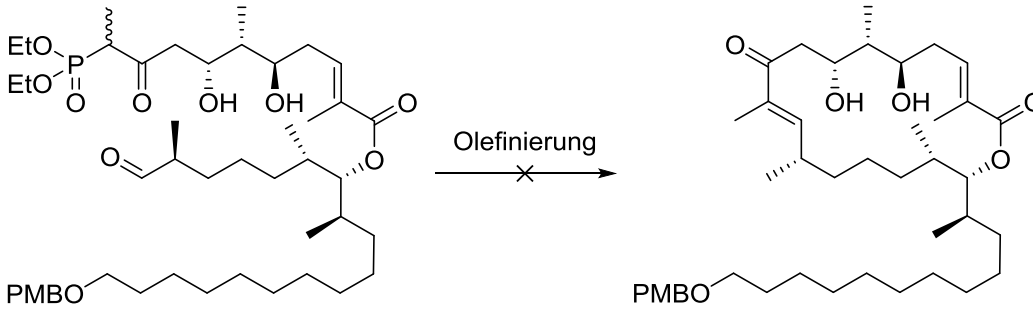
Tabelle 32: Reaktionsbedingungen und Ausbeuten der Acetonid Abspaltung von Verbindung **154** (a: Edukt reisoliert).


	Reagenz	Lösungsmittel	t (h)	θ (°C)	η (%)
1	PPTS	THF:H ₂ O (1:1)	24	R.T.	- ^a
2	pTsOH	THF:H ₂ O (1:1)	24	R.T.	100
3	CSA	THF:H ₂ O (1:1)	24	R.T.	94

Verbindung **156** ist vermutlich im Gleichgewicht zwischen offenkettiger und geschlossener Form. Es kann sich Lactol **157** bilden (Abbildung 31), indem eine intramolekulare Addition zwischen der C24-Hydroxygruppe und der Ketogruppe stattfindet.

Abbildung 31: Halbacetalform von Verbindung **156**.

In Lösung stellt sich ein Gleichgewicht zwischen offenkettiger und Halbacetalform ein, wobei die cyclische Form nahezu immer stabiler ist. Unter Verwendung von Bariumhydroxid ergaben sich ausschließlich Zersetzungsprodukte. Unter Masamune-Roush-Bedingungen bildeten sich die Nebenprodukte **159** und **160** (Abbildung 32). Die Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 33 aufgeführt.

Tabelle 33: Reaktionsbedingungen der Ringschluss HWE-Olefinierung von Verbindung **156** (a: Zersetzung, b: Mischung aus Nebenprodukten **159** und **160**).


	Reagenzien	Lösungsmittel	t (h)	θ (°C)	η (%)
1	Ba(OH) ₂	THF:H ₂ O (40:1)	48	R.T.	- ^a
2	LiCl/DIPEA	MeCN	20	R.T.	- ^b

Bei den Reaktionsprodukten handelte es sich nicht um das gewünschte Zyklisierungsprodukt, sondern um die Eliminierungsprodukte **159** und **160**, wie in Abbildung 32 dargestellt. Die beiden Produkte unterscheiden sich ausschließlich in der Position der konjugierten Doppelbindungen.

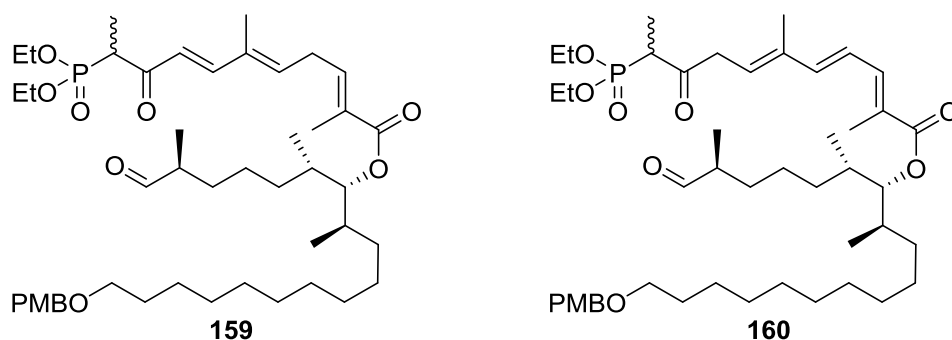
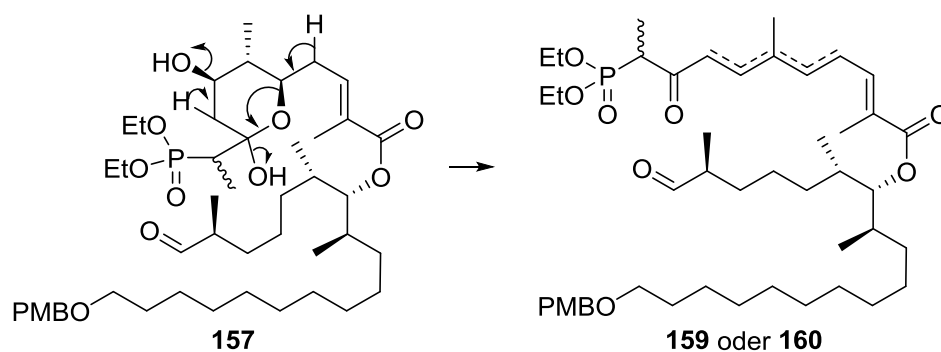


Abbildung 32: Nebenprodukte **159** und **160** der Ringschluss-Olefinierung.

Die Eliminierungsprodukte können mechanistisch begründet werden. Die Base (Diisopropylethylamin) kann die Protonen in α -Stellung der beiden Hydroxygruppen angreifen, und es werden zwei Moleküle Wasser abgespalten (Schema 83).



Schema 83: Vorgeschlagener Mechanismus zu den Nebenprodukten **159** und **160**.

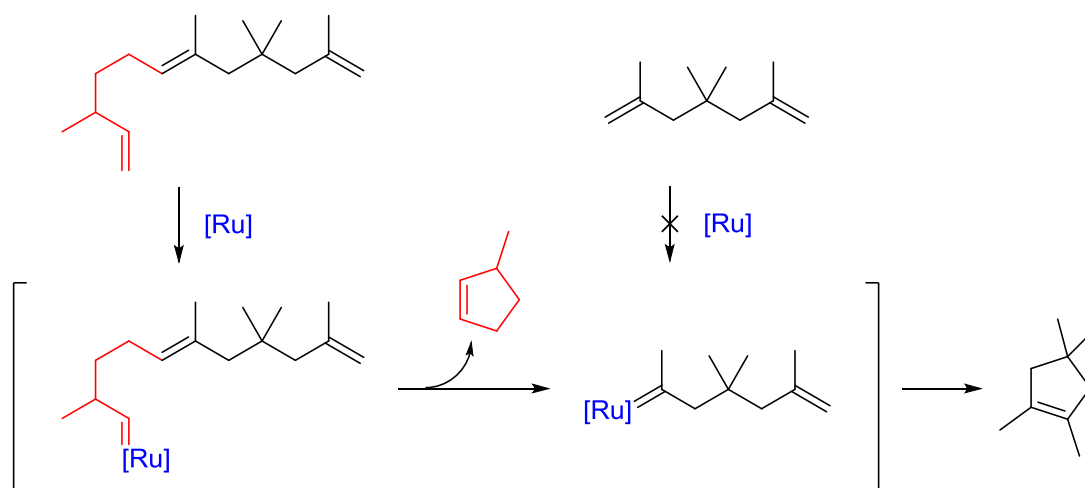
Aufgrund der Ergebnisse der Ringschluss-Olefinierung wurde beschlossen, die Zyklisierung des Macrolactons mittels einer *Relay*-Ringschluss-Metathese durchzuführen.

5.3 Ringschluss mit der *Relay*-Ringschluss-Metathese

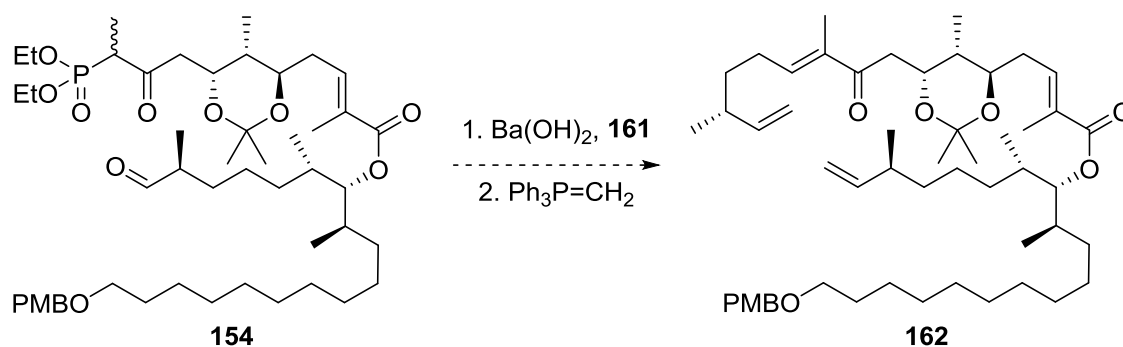
Die *Relay*-Ringschluss-Metathese wird in Fällen verwendet, in denen die typische Ringschluss-Metathese keine guten Ergebnisse liefert. Mit gehinderten Olefinen, mehrfach ungesättigten Verbindungen oder rigiden Strukturen kann die *Relay*-Variante gute Ergebnisse liefern.^[180]

Das Konzept der *Relay*-Metathese besteht in der Verwendung eines sterisch ungehinderten terminalen Olefins, welches für den Metathese-Katalysator leicht zugänglich ist. Dieser ist meist über eine aus drei Kohlenstoff bestehende Alkylkette an das Olefin gebunden, welches eigentlich in der Metathese-Reaktion reagieren soll.

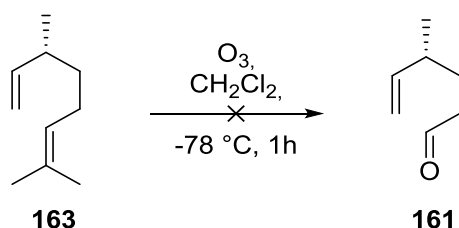
Ist der Katalysator erst einmal im Molekül gebunden, wird erst zyklisches Alken - ein Cyclopenten Derivat - gebildet. Danach ist der Katalysator in der richtigen Position und die gewünschte Metathese kann ablaufen (siehe Schema 84).

Schema 84: Prinzip der *Relay*-Ringschluss-Metathese.

Für eine Zyklisierung mit einer *Relay*-Metathese musste Verbindung **154** leicht modifiziert werden. Die Phosphonatfunktionalität musste durch einen *Relay*-Arm (aus Aldehyd **161**) ersetzt werden und der Aldehyd musste in einer Wittig-Reaktion mit Methyltriphenylphosphoniumbromid reagieren (Schema 85).

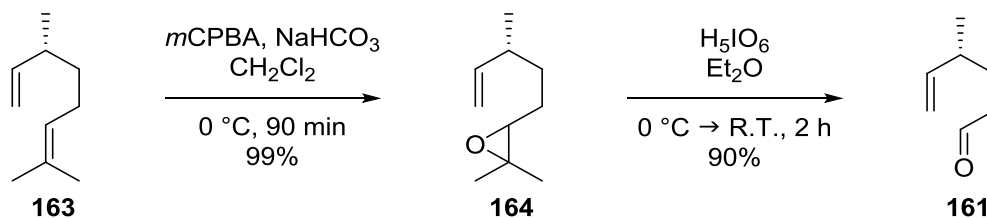
Schema 85: Konversion von Verbindung **154** zum *Relay*-Ringschluss-Substrat **162**.

Der *Relay*-Arm wurde aus (-)-Citronellen (**163**) synthetisiert. Eine direkte Ozonolyse der trisubstituierten Doppelbindung führte nur zu Spuren des gewünschten Aldehyds.^[181] Es ist anzunehmen, dass Aldehyd **161** unter diesen Bedingungen sehr labil ist. Deswegen wurde als größter Teil Zersetzungsprodukte gebildet (Schema 86).

Schema 86: Ozonolyse von (-)-Citronellen (**163**).

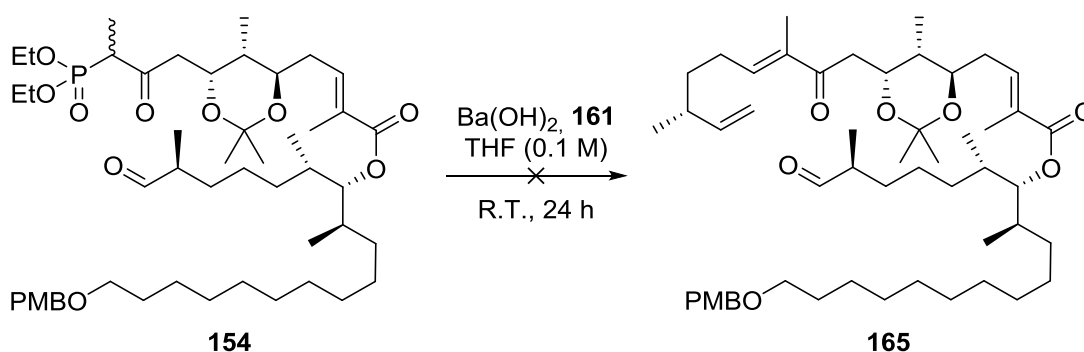
In der Literatur sind Beispiele beschrieben, in denen (-)-Citronellen (**163**) in zwei Stufen über ein Epoxid zu Aldehyd **161** konvertiert wurde.^[182] Die angegebenen Gesamtausbeuten über diese zwei Stufen waren besser als die Ausbeute der Ozonolyse. Es wurde deswegen beschlossen, Aldehyd **161** über das Epoxid **164**

zu synthetisieren. Bei der ersten Stufe handelte es sich um eine Prileschajew-Reaktion. (-)-Citronellen (**163**) reagierte mit *meta*-Chlorperbenzoesäure zu Epoxid **164**. Anschließend wurde das Epoxid durch Periodsäure oxidativ gespalten und Aldehyd **161** konnte mit 90% Ausbeute über zwei Stufen erhalten werden (Schema 87).



Schema 87: Synthese von Aldehyd **161** für die *Relay*-Ringschluss-Metathese.

Die Wittig-Horner-Olefinierung zwischen Verbindung **154** und Aldehyd **161** führte lediglich zur Zersetzung des Edukts **154**. Dies liegt vermutlich an der Anwesenheit des reaktiven chiralen Aldehyds (Schema 88).



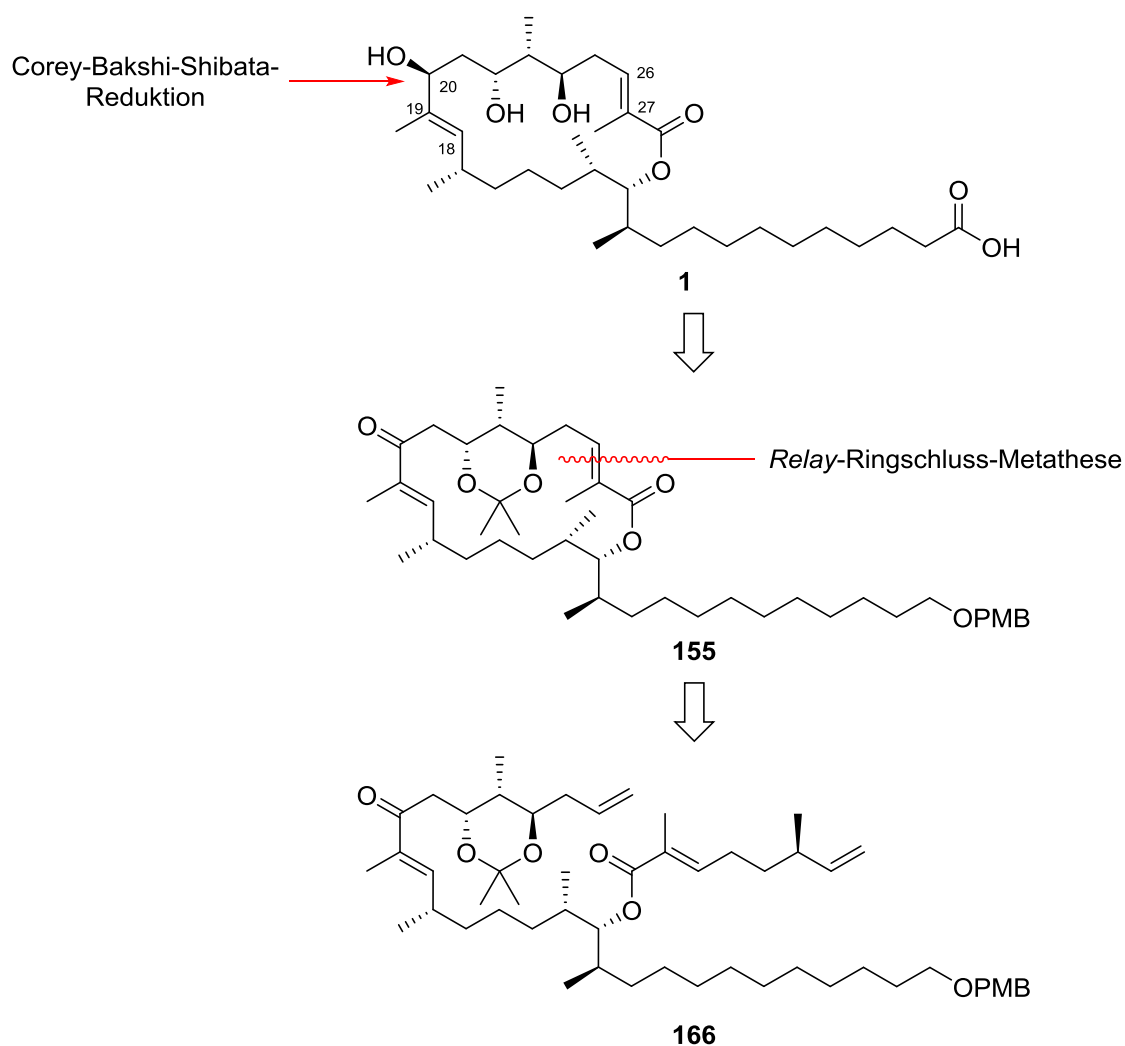
Schema 88: Wittig-Horner-Olefinierung zwischen Verbindung **154** und Aldehyd **161**.

Nach diesen Ergebnissen mit der *Relay*-Ringschluß-Metathese wurde dieser Syntheseweg verworfen. Die Kupplung der Nord- und Süd-Fragmente sollte alternativ an der C18-C19 Doppelbindung stattfinden und die C26-C27 Doppelbindung über eine Zyklisierung gebildet werden.

6 Neue retrosynthetische Darstellung

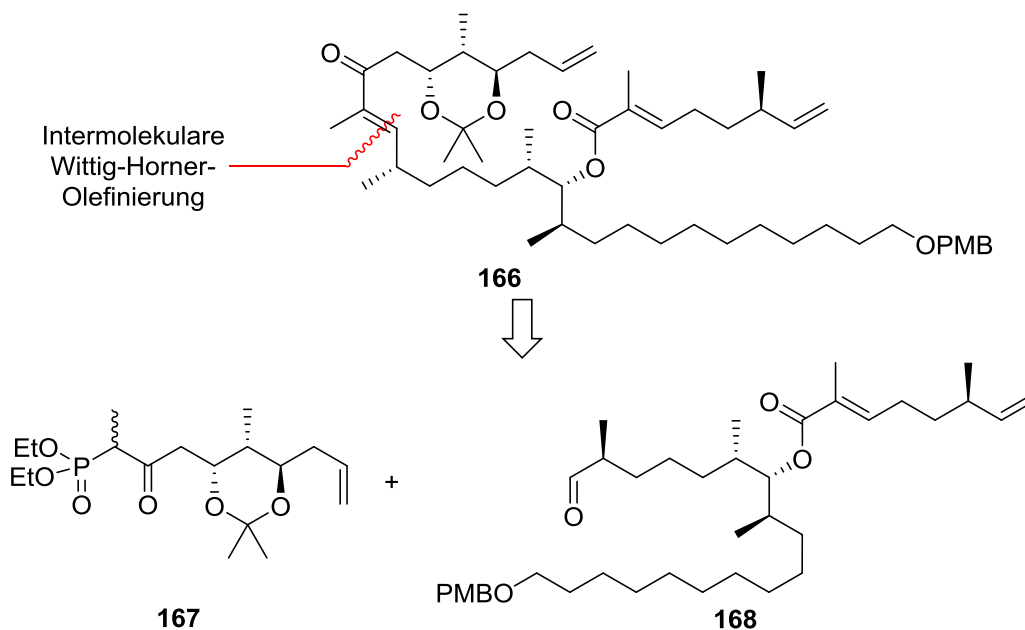
Nachdem das Nord-Fragment mit dem Süd-Fragment in einer ersten Wittig-Horner-Reaktion verbunden wurde, in der die *trans*-Doppelbindung zwischen C26 und C27 aufgebaut wurde, sollte eine zweite Wittig-Horner-Reaktion zum Ringschluss führen. Hierbei würde die *trans*-Doppelbindung zwischen C18 und C19 implementiert. Nach vielen Versuchen wurde festgestellt, dass diese Zyklisierung nicht stattfindet.

Daraufhin wurde entschieden, die Retrosynthese des Naturstoffs leicht zu verändern, so dass der Ringschluss über eine *Relay*-Metathese durchgeführt werden kann. Die dafür nötigen terminalen Doppelbindungen könnten in Verbindung **166** eingebaut werden. Mittels der *Relay*-Ringschluss-Metathese sollte die *trans*-Doppelbindung zwischen C26 und C27 aufgebaut werden (Schema 89). Die Hydroxyfunktion an C20 soll nachträglich mittels einer Corey-Bakshi-Shibata-Reduktion (CBS-Reduktion) erhalten werden.

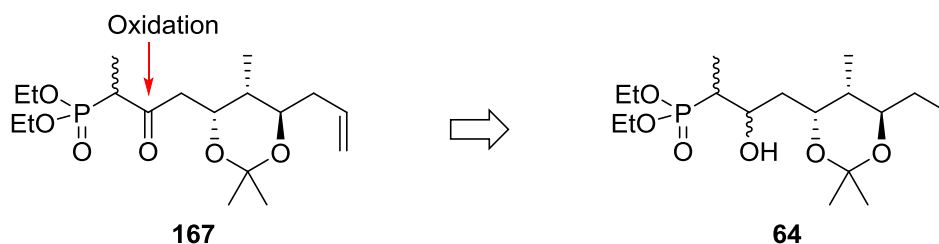


Schema 89: Retrosynthetische Darstellung des Sorangiolids A (**1**) mittels einer Makrozyklisierung durch eine Wittig-Horner-Reaktion.

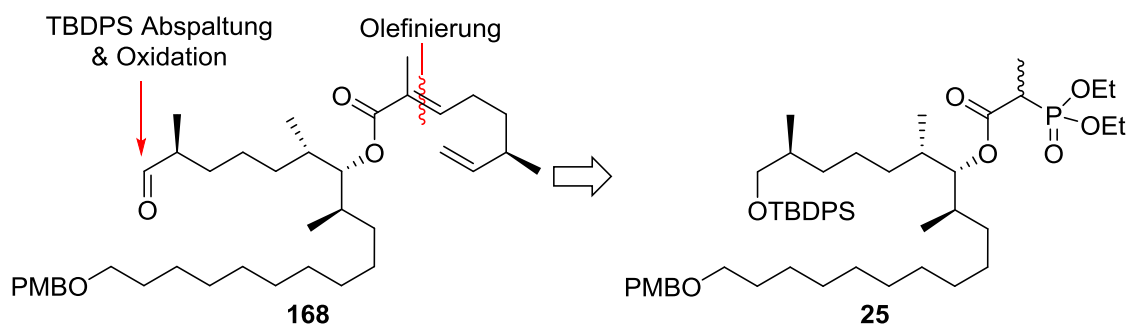
Die *trans*-Doppelbindung zwischen C18 und C19 wird mittels einer Wittig-Horner-Olefinierung zwischen dem neuen Nord-Fragment **167** und Süd-Fragment **168** aufgebaut. Auf diese Weise kann Verbindung **166** retrosynthetisch, wie in Schema 90 dargestellt, zerlegt werden.

Schema 90: Retrosynthetische Darstellung der Verbindung **166**.

Die Nord-Fragmentsynthese bleibt bis auf die letzten Stufen unverändert. Die terminale Doppelbindung wird nicht ozonolysiert und das Hydroxyphosphonat wird zum Ketophosphonat oxidiert (Schema 91).

Schema 91: Retrosynthetische Darstellung des Nord-Fragments **167**.

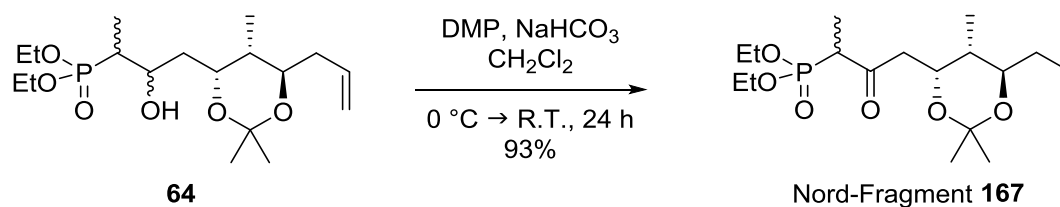
Die Süd-Fragmentsynthese bleibt ebenfalls nahezu unverändert. Es werden nur drei Stufen zusätzlich durchgeführt: Eine Kreuz-Wittig-Horner-Olefinierung zwischen Ketophosphonat **25** und Aldehyd **161**, die TBDPS-Abspaltung und die Oxidation des primären Alkohols zum Aldehyd (Schema 92).

Schema 92: Retrosynthetische Darstellung des Süd-Fragments **168**.

7 Erweiterte synthetische Darstellung des Nord-Fragments

Um die Wittig-Horner Kupplung durchzuführen, muss die Schutzgruppe im weiteren Verlauf der Synthese abgespalten werden, damit das Hydroxyphosphonat zum Ketophosphonat oxidiert werden kann. Der Oxidationsstufenunterschied stabilisiert das Phosphonat: Ein Hydroxyphosphonat kann nicht mit einem Aldehyd reagieren. Das Ketophosphonat hingegen kann mit einer Base deprotoniert werden, um mit dem Aldehyd das gewünschte Olefin aufzubauen.^[59, 183]

Das Hydroxyphosphonat **64** wurde mit dem Dess-Martin-Periodinan zum Ketophosphonat **167** oxidiert.^[183] Die gewünschte Verbindung **167** wurde mit 93% Ausbeute erhalten (Schema 93).



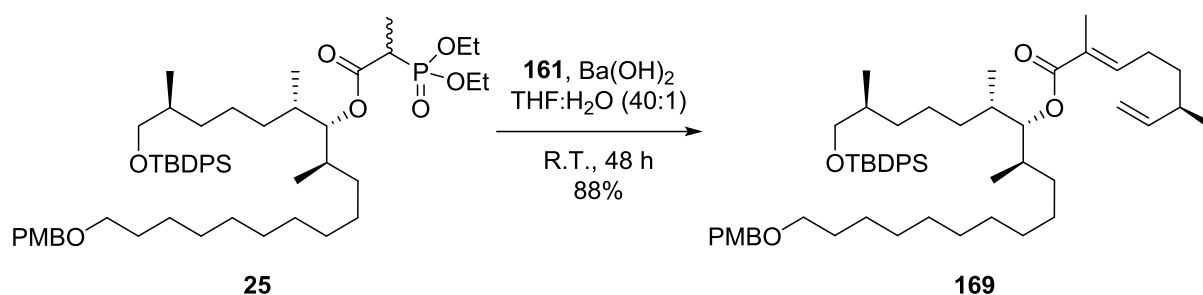
Schema 93: Dess-Martin-Oxidation des Hydroxyphosphonats **64** zum Ketophosphonat **167**.

8 Erweiterte synthetische Darstellung des Süd-Fragments für die Relay-Ringschluss-Metathese

In Kapitel 5.3 wurde beschrieben, dass die *Relay*-Ringschluss-Metathese viele Vorteile hat. Im Gegensatz zu der herkömmlichen Metathese soll die Makrozyklisierung einer anspruchsvollen Struktur über eine *Relay*-Metathese erfolgen.

8.1 Wittig-Horner-Olefinierung

Phosphonat **25** reagierte mit Aldehyd **161** (Kapitel 5.3, Schema 87) in einer Wittig-Horner-Olefinierung. Nach den Ergebnissen mit der HWE-Olefinierung zwischen Nord-Fragment **66** und Süd-Fragment **25** mit Bariumhydroxid (Kapitel 5.1.1, Schema 81), wurde diese Base erneut verwendet.^[170] Kupplungsprodukt **169** wurde mit 88% Ausbeute isoliert, wobei keine Nebenproduktbildung beobachtet werden konnte (Schema 94).

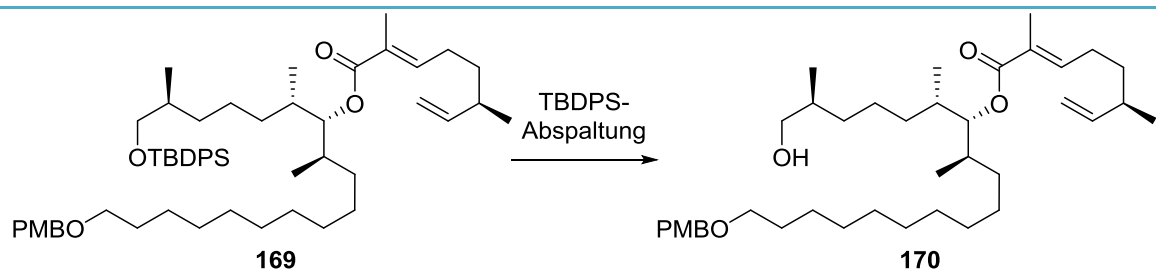


Schema 94: Wittig-Horner-Olefinierung zwischen Phosphonat **25** und Aldehyd **161**.

8.2 TBDPS-Abspaltung

Anschließend musste die TBDPS-Schutzgruppe zur Freisetzung des primären Alkohols abgespalten werden. Zu diesem Zweck wurden zwei Fluorid-Quellen untersucht. Tris(dimethylamino)sulfonium difluorotrimethylsilicat wurde mit mittelmäßigen Ergebnissen eingesetzt.^[173] Der gewünschte Alkohol **170** konnte nur in 57% Ausbeute isoliert werden. Der Einsatz von Tetrabutylammoniumfluorid lieferte im Gegensatz dazu den primären Alkohol mit 92% Ausbeute (Tabelle 34).^[172]

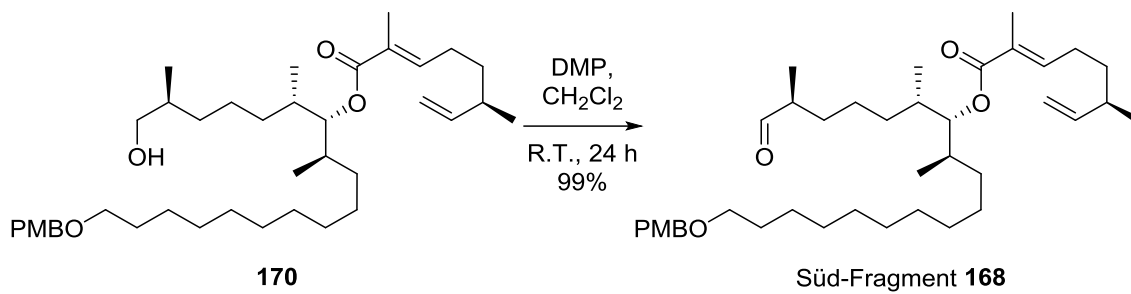
Tabelle 34: Reaktionsbedingungen und Ausbeuten der TBDPS-Abspaltung von Verbindung **169** bei vollständigem Umsatz.



	Reagenzien	Lösungsmittel	t (h)	θ (°C)	η (%)
1	TAS-F	DMF	24	0 °C → R.T.	57
2	TBAF	THF	24	0 °C → R.T.	92

8.3 Oxidation zum Aldehyd

Zuletzt wurde der primäre Alkohol **170** zum Aldehyd **168** oxidiert. Die Umsetzung erfolgte quantitativ in einer Dess-Martin-Oxidation (Schema 95).^[59, 66]



Schema 95: Dess-Martin-Oxidation des primären Alkohols **170** zum Aldehyd **168**.

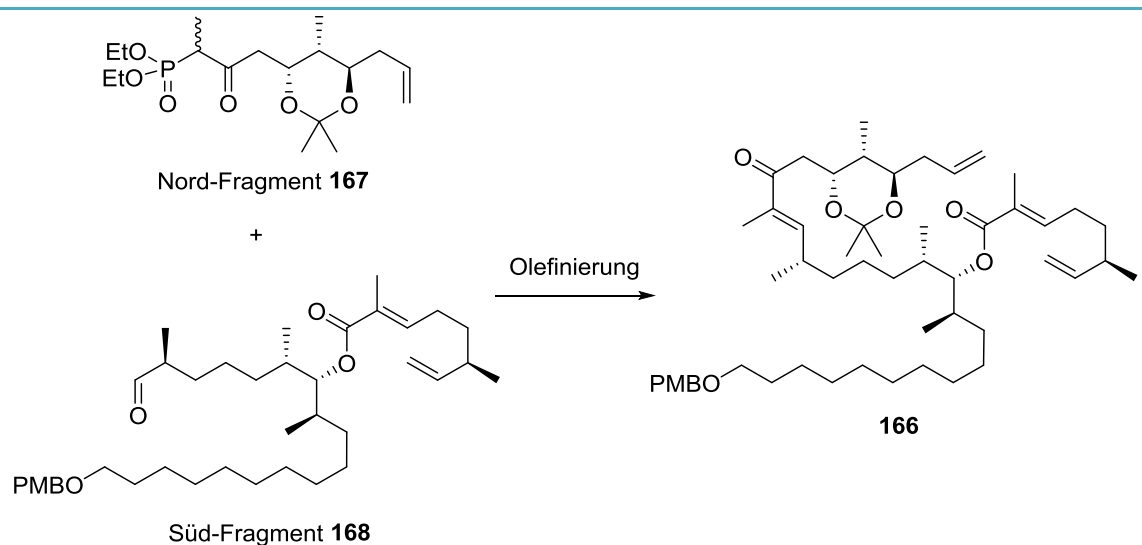
Diese erweiterte Synthese lieferte das Süd-Fragment in 16 Stufen mit 14% Gesamtausbeute.

9 Verbindung von Nord-Fragment 167 mit Süd-Fragment 168

9.1 Intermolekulare Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung

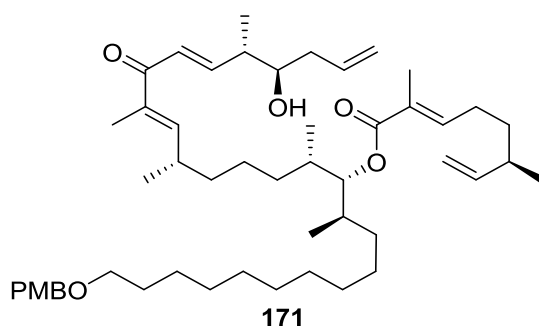
Nord-Fragment **167** und Süd-Fragment **168** wurden in einer Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung verbunden, um Verbindung **166** zu erhalten.^[170] Aufgrund der vermuteten Instabilität des Nord-Fragments gegenüber starken Basen wie Natriumhydrid^[171] wurde Bariumhydroxid als Base eingesetzt (Tabelle 35).

Tabelle 35: Reaktionsbedingungen und Ausbeuten der Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung zwischen Süd-Fragment **168** und Nord-Fragment **167** (a: Ausbeute wurde nicht bestimmt, untrennbare Mischung aus Süd-Fragment **168** und Produkt **166**; b: Reines Produkt **166**).

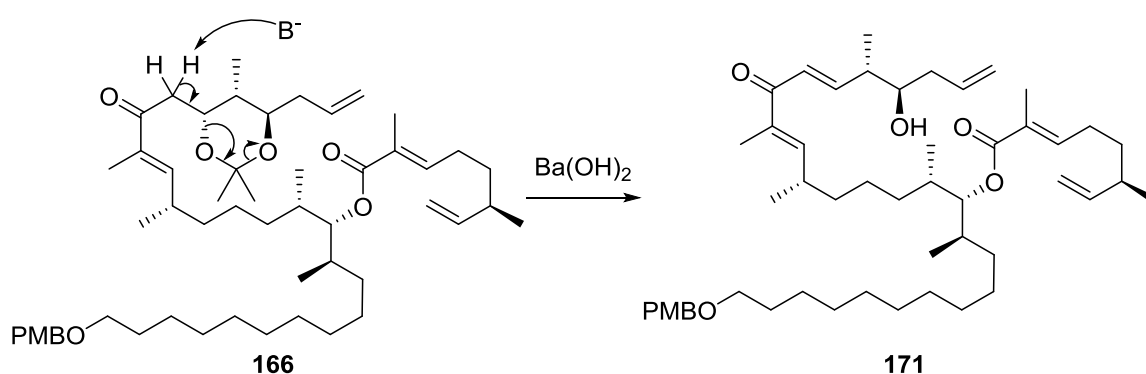


	Reagenzien	Lösungsmittel	t (h)	θ (°C)	η (%)
1	Ba(OH) ₂	THF:H ₂ O (40:1)	12	R.T.	- ^a
2	Ba(OH) ₂	THF:H ₂ O (40:1)	24	R.T.	- ^a
3	Ba(OH) ₂	THF:H ₂ O (40:1)	36	R.T.	- ^a
4	Ba(OH) ₂	THF:H ₂ O (40:1)	72	R.T.	37 ^b

Nach zu geringer Reaktionszeit – kürzer als 36 Stunden – wurde eine untrennbare Mischung aus Süd-Fragment **168** und Produkt **166** erhalten. Um dies zu vermeiden, wurde die Reaktion bis zu 72 Stunden gerührt. Nach dieser Zeit wurde das Süd-Fragment komplett umgesetzt und das Produkt rein isoliert. Bedauerlicherweise konnte nach dieser langen Reaktionszeit das gewünschte Produkt **166** mit dem Überschuss Bariumhydroxid reagieren und Eliminierungsprodukt **171** konnte identifiziert werden (Abbildung 33).

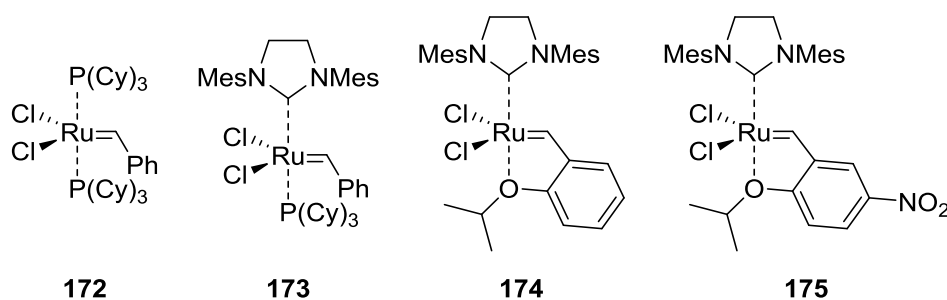
Abbildung 33: Eliminierungsprodukt **171** der HWE-Olefinierung zwischen Nord-Fragment **167** und Süd-Fragment **168**.

Die α -Position der Ketofunktion konnte mit Bariumhydrid deprotoniert werden. Die Nähe des Acetonidgeschützten Diols in γ,δ -Position zum Keton ermöglichte eine Acetonabspaltung, wodurch Eliminierungsprodukt **171** gebildet wurde (Schema 96).

Schema 96: Mechanismus der Eliminierung aus dem Produkt **166**.

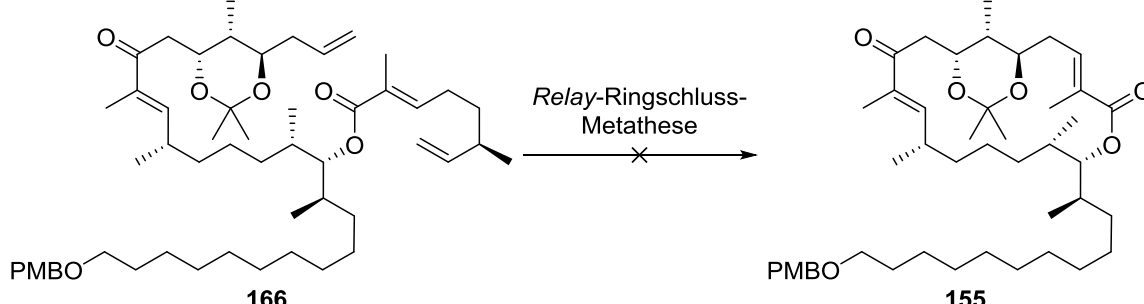
9.2 Relay-Ringschluss-Metathese

Anschließend wurde Produkt **166** in der *Relay*-Ringschluss-Metathese eingesetzt.^[180] Mittels dieser Makrozyklisierung sollte das 18-gliedrige-Makrolacton geschlossen und die *E*-Doppelbindung zwischen C26 und C27 gebildet werden. Die eingesetzten Metathese-Katalysatoren bevorzugten den Aufbau einer *E*-Doppelbindung. Bei diesen handelte es sich um die Katalysatoren Grubbs I **172**, Grubbs II **173**, Grubbs-Hoveyda II **174** und Grela **175** (Abbildung 34).

Abbildung 34: Strukturen der Grubbs I **172**, Grubbs II **173**, Grubbs-Hoveyda II **174** und Grela-Katalysatoren **175**.

Verbindung **166** reagierte in 24 Stunden bei 40 °C im Glasdruckgefäß (*sealed tube*) mit den vier unterschiedlichen Katalysatoren. Es konnte ausschließlich Zyklisierungsprodukt **176** identifiziert werden (Abbildung 35). Sobald Verbindung **166** bei 70 °C für zwölf Stunden unter Argonfluss reagierte, konnte erneut ausschließlich Zyklisierungsprodukt **176** isoliert werden. Dies ist in Tabelle 36 zusammengefasst.

Tabelle 36: Reaktionsbedingungen und Ausbeuten der *Relay*-Ringschluss-Metathese von Verbindung **166** (a: Nebenprodukt **176**).



	Katalysator	Lösungsmittel	t (h)	θ (°C)	η (%)
1	Grubbs I	CH ₂ Cl ₂	24	40	- ^a
2	Grubbs II	CH ₂ Cl ₂	24	40	- ^a
3	Grubbs-Hoveyda II	CH ₂ Cl ₂	24	40	- ^a
4	Grela	CH ₂ Cl ₂	24	40	- ^a
5	Grubbs II	Toluol	12	70	- ^a
6	Grela	Toluol	12	70	- ^a

Nebenprodukt **176** ist das Insertionsprodukt der intramolekularen Metathese. 3-Methylcyclopent-1-en wurde nicht abgespalten, sondern stattdessen ein 23-gliedriges Makrolacton gebildet, wie in Abbildung 35 dargestellt.

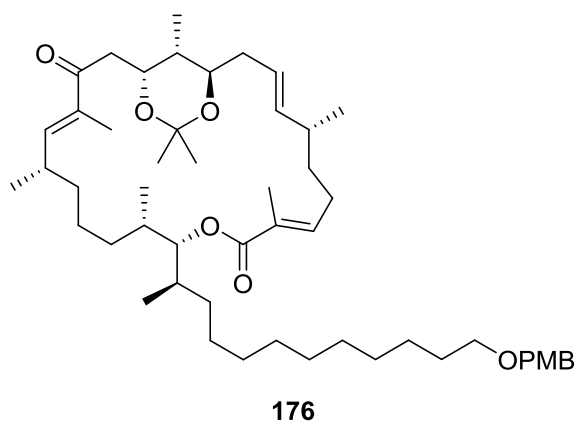
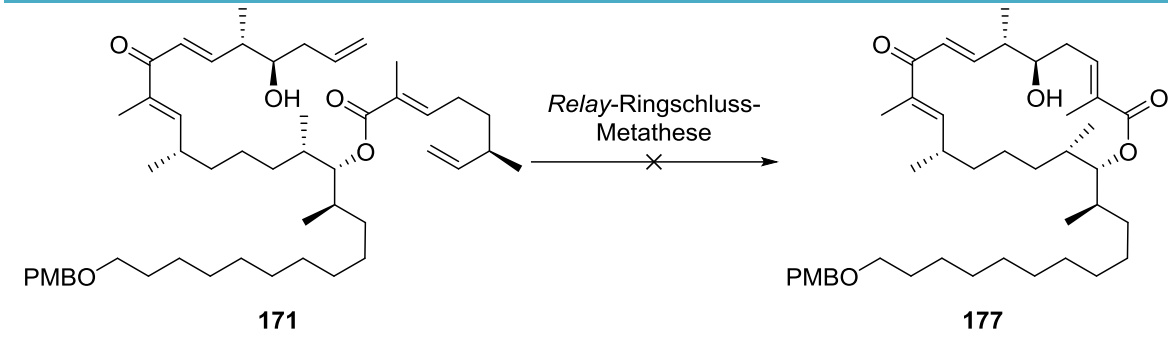


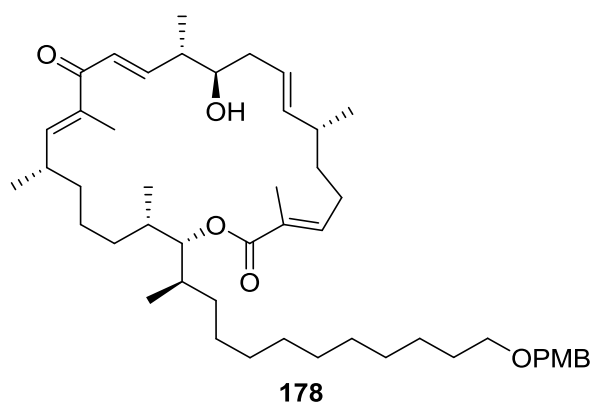
Abbildung 35: Nebenprodukt **176** der *Relay*-Ringschluss-Metathese von Verbindung **166**.

Es ist möglich, dass das Acetonid für die falsche Zyklisierung verantwortlich ist. Eliminierungsprodukt **171** wurde in eine *Relay*-Ringschluss-Metathese eingesetzt. Um zu beweisen, dass die Acetonid-Schutzgruppe für die ungewollte Zyklisierung verantwortlich war, wurden zwei Testreaktionen durchgeführt. Im ersten Experiment wurde Verbindung **171** bei 40 °C mit Grelas Katalysator **175** umgesetzt, wobei ausschließlich Nebenprodukt **178** isoliert werden konnte (Abbildung 36). Das zweite Experiment wurde bei höherer Temperatur (90 °C) durchgeführt, wobei sich das Substrat zersetzte (Tabelle 37).

Tabelle 37: Reaktionsbedingungen und Ausbeuten der *Relay*-Ringschluss-Metathese von Verbindung **171** (a: Nebenprodukt **X**, b: Zersetzung).


	Katalysator	Lösungsmittel	t (h)	θ (°C)	η (%)
1	Grela	CH ₂ Cl ₂	24	40	- ^a
2	Hoveyda II	Toluol	24	90	- ^b

Somit konnte die dargelegte Hypothese nicht bestätigt werden. Die Stabilität von Verbindung **171** wird wahrscheinlich durch die Anwesenheit einer zusätzlichen Doppelbindung in C21-C22 reduziert. Bei höherer Temperatur (90 °C) wurde deswegen die Zersetzung beobachtet.

Abbildung 36: Nebenprodukt **178** der *Relay*-Ringschluss-Metathese von Verbindung **171**.

In der vorherigen Syntheseroute (Kapitel 5.3) wurde das Prinzip der *Relay*-Ringschluss-Metathese beschrieben. In Verbindung **162** sind zwei ähnliche terminale Doppelbindungen vorhanden (Abbildung 37). Das Ruthenium-Atom kann mit gleicher Wahrscheinlichkeit den Nord-Arm (**NA1**) oder den Süd-Arm (**SA1**) angreifen. Im ersten Fall, sobald der Angriff auf den Nord-Arm erfolgt, würde sich das gewünschte Makrolacton bilden.

In Verbindung **166** unterscheidet sich der Süd-Arm (**SA2**) vom Nord-Arm (**NA2**) durch eine Methylgruppe. Dadurch steigt die Wahrscheinlichkeit, dass das Ruthenium den Nord-Arm angreift und damit keine *Relay*-Metathese stattfindet. Es bildet sich ein größerer Zyklus mit Insertion des *Relay*-Arms.

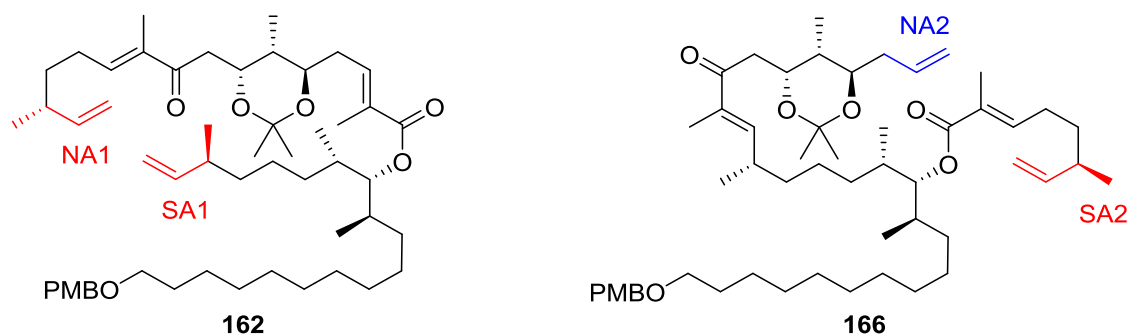


Abbildung 37: Vergleich der angedachten Verbindungen **162** und **166** für die *Relay*-Ringschluss-Metathese.

Um herauszufinden, ob diese hypothetische Erklärung richtig ist und dieses Problem zu beheben, musste die *Relay*-Ringschluss-Metathese an Hand von Verbindung **179** studiert werden (Abbildung 38).

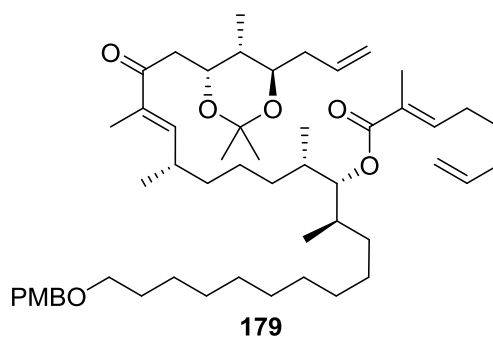
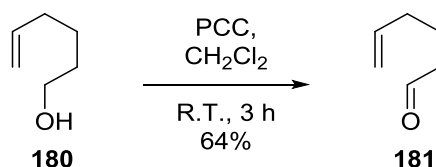


Abbildung 38: Alternative Struktur **179** für die *Relay*-Ringschluss-Metathese.

10 Alternative synthetische Darstellung des Süd-Fragments für die Relay-Ringschluss-Metathese

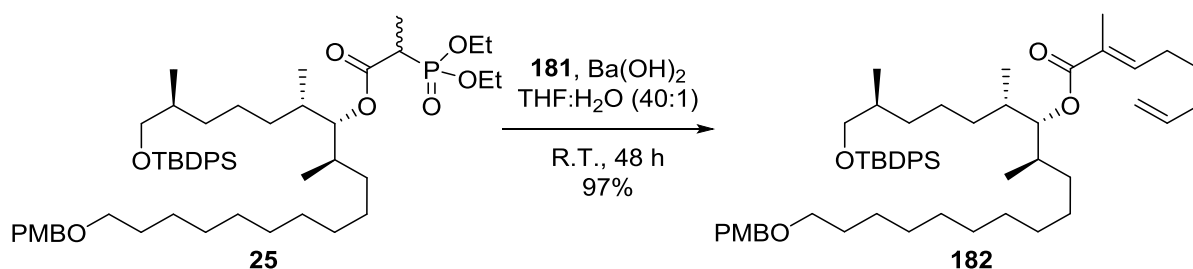
10.1 Wittig-Horner-Olefinierung

Die drei letzten Stufen der erweiterten Süd-Fragmentsynthese mussten leicht verändert werden, um die Relay-Ringschluss-Metathese von Verbindung **179** durchzuführen (Abbildung 38). Dafür wurde der Aldehyd **181** aus 5-Hexen-1-ol (**180**) vorbereitet.^[184] Alkohol **180** wurde mit dem Corey-Reagenz zu Aldehyd **181** in 64% Ausbeute oxidiert (Schema 97).



Schema 97: PCC-Oxidation von Alkohol **180** in Aldehyd **181**.

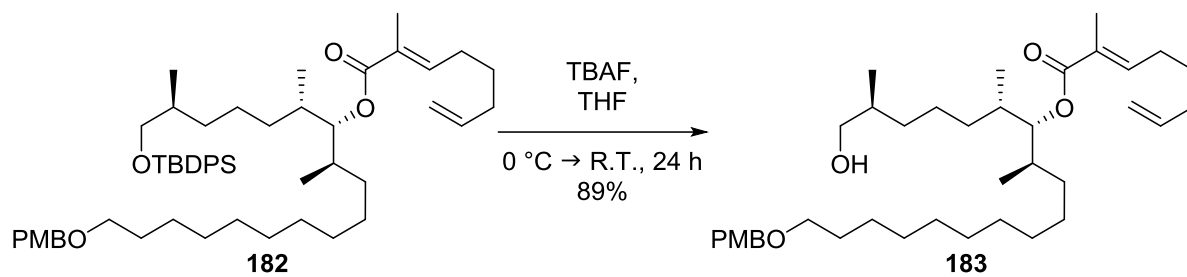
Wie zuvor beschrieben, konnte Phosphonat **25** mit Aldehyd **181** mittels Bariumhydroxid in einer Wittig-Horner-Olefinierung verbunden werden (Schema 98). Die Reaktion verlief in sehr guter Ausbeute (97%).^[170]



Schema 98: Wittig-Horner-Olefinierung zwischen Phosphonat **25** und Aldehyd **181**.

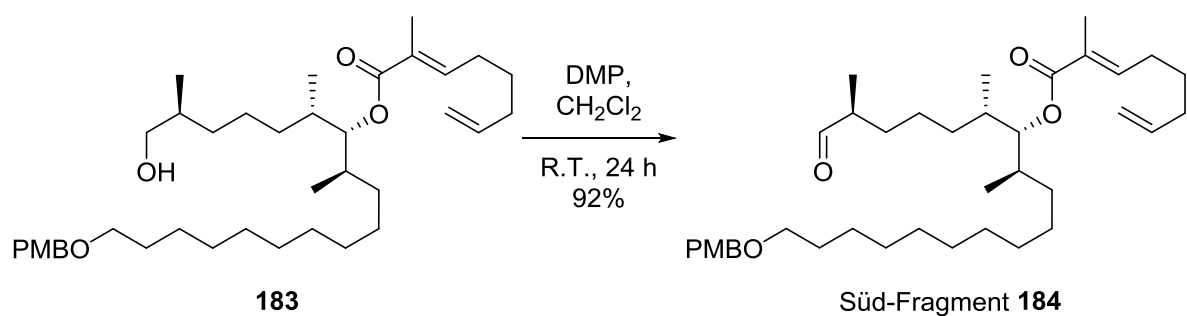
10.2 TBDPS-Abspaltung

Die Reaktionsbedingungen der TBDPS-Abspaltung basieren auf den Studien in Kapitel 9.2. Verbindung **182** wurde mit Tetrabutylammoniumfluorid behandelt,^[172] wodurch der gewünschte primäre Alkohol **183** in 89% Ausbeute isoliert werden konnte (Schema 99).

Schema 99: TBDPS-Abspaltung von Verbindung **182**.

10.3 Oxidation zum Aldehyd

Anschließend konnte die Dess-Martin-Oxidation durchgeführt und der gewünschte Aldehyd **184** in 92% Ausbeute erhalten werden (Schema 100).^[59, 66]

Schema 100: Dess-Martin-Oxidation des primären Alkohols **183**.

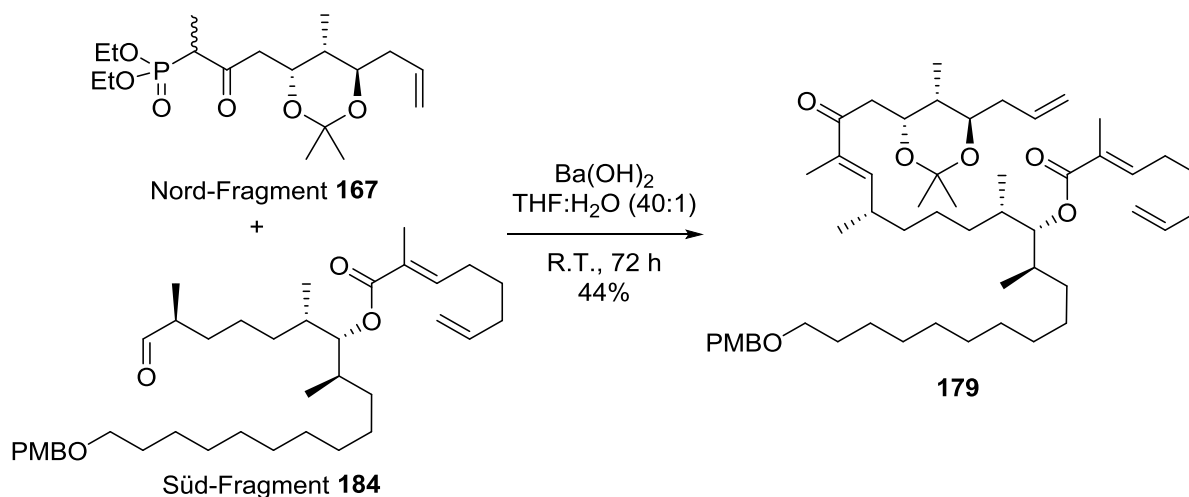
Diese alternative Synthese lieferte das Süd-Fragment in 16 Stufen mit 14% Gesamtausbeute.

11 Verbindung von Nord-Fragment 167 mit Süd-Fragment 184

11.1 Intermolekulare Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung

Nord-Fragment **167** und Süd-Fragment **184** wurden in einer Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung verbunden, um Struktur **179** zu erhalten.

Aufgrund der vorherigen Ergebnisse wurde die Kupplungsreaktion mit Bariumhydroxid über 72 Stunden durchgeführt.^[170] Nach dieser Zeit wurde das Süd-Fragment komplett umgesetzt und das Produkt in 44% Ausbeute isoliert (Schema 101).



Schema 101: Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung zwischen Nord-Fragment **167** und Süd-Fragment **184**.

Wie zuvor konnte das gewünschte Produkt **179** mit überschüssigem Bariumhydroxid reagieren, wodurch Eliminierungsprodukt **185** erhalten wurde (Abbildung 39).

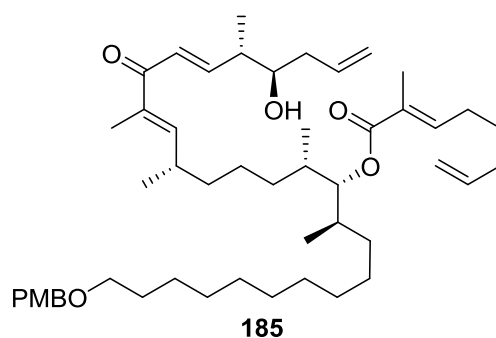
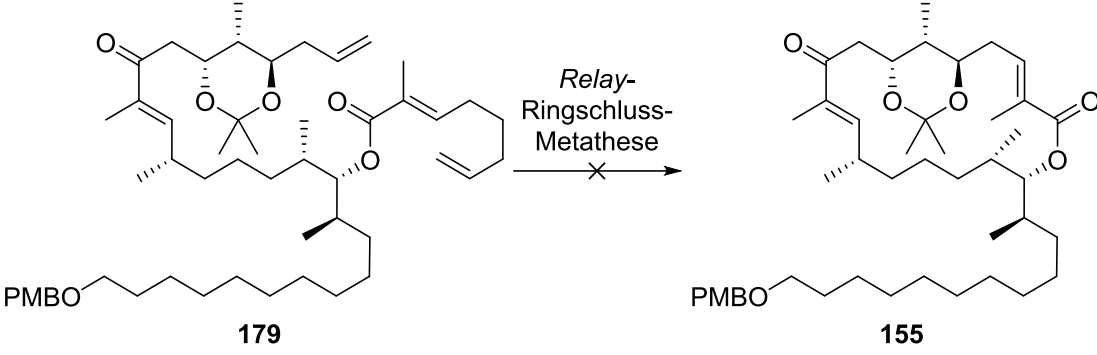


Abbildung 39: Eliminierungsprodukt **185** der Olefinierung zwischen Nord-Fragment **167** und Süd-Fragment **184**.

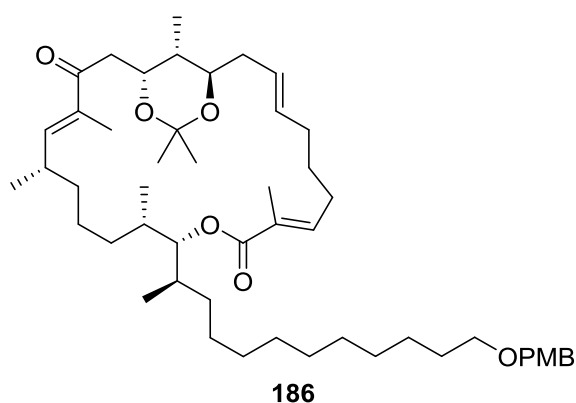
11.2 Relay-Ringschluss-Metathese mit Acetonid-Schutzgruppe

Für die *Relay*-Ringschluss-Metathese wurden die gleichen Katalysatoren und Reaktionsbedingungen eingesetzt, wie in Kapitel 9.2 erläutert.^[180] Mit Grubbs I, Grubbs II und Grela Katalysatoren bildete sich quantitativ Nebenprodukt **186** mit Insertion des *Relay*-Arms (Abbildung 40). Es konnte kein gewünschtes Makrolacton **155** identifiziert werden. Mit dem Grubbs-Hoveyda II Katalysator konnte teilweise Edukt **179** reisoliert und Nebenprodukt **186** gebildet werden (Tabelle 38).

Tabelle 38: Reaktionsbedingungen und Ausbeuten der *Relay*-Ringschluss-Metathese von Verbindung **179** (a: Nebenprodukt **186**, b: Edukt **179** und Nebenprodukt **186**).


	Katalysator	Lösungsmittel	t (h)	θ (°C)	η (%)
1	Grubbs I	CH ₂ Cl ₂	24	40	- ^a
2	Grubbs II	CH ₂ Cl ₂	24	40	- ^a
3	Grubbs-Hoveyda II	CH ₂ Cl ₂	24	40	- ^b
4	Grela	CH ₂ Cl ₂	24	40	- ^a

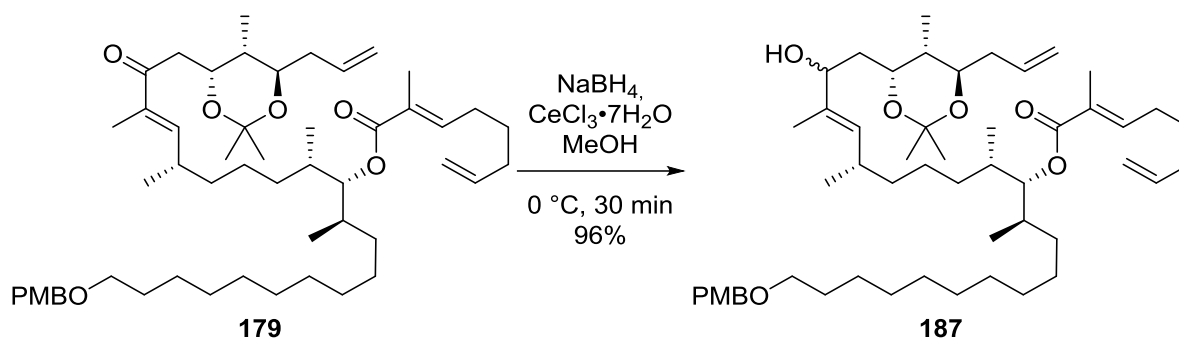
Der Durchfluss von Argon durch die Reaktionsmischung konnte die Cyclopentenabsplaltung nicht begünstigen und dadurch die Entstehung von Verbindung **186** nicht verhindern (Abbildung 40).

Abbildung 40: Nebenprodukt **186** der *Relay*-Ringschluss-Metathese von Verbindung **179**.

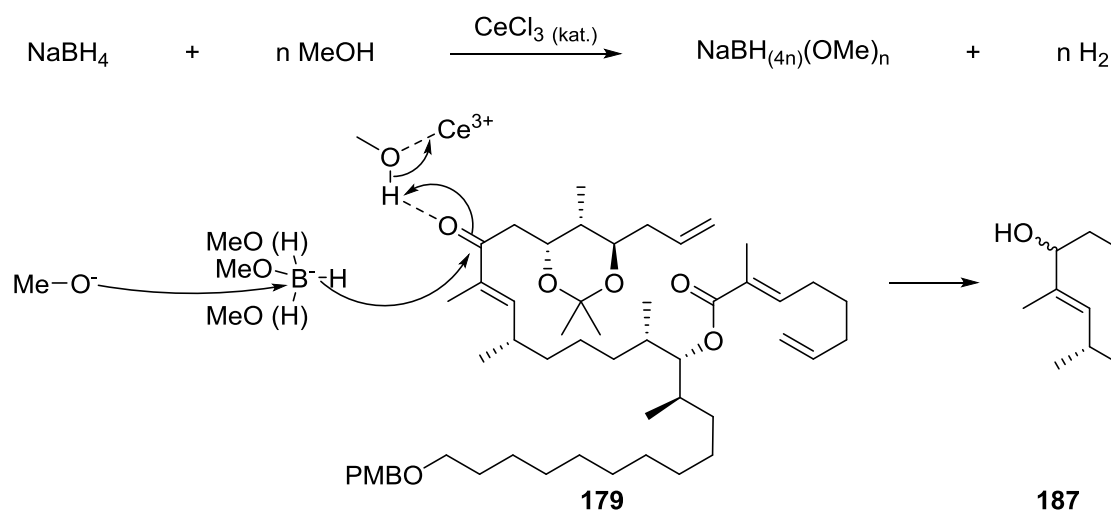
11.3 Keton-Reduktion und Acetonid-Abspaltung

Obwohl nicht bewiesen war, dass das Acetonid die richtige Zyklisierung verhindert (Kapitel 9.2), wurde entschieden, die Acetonid-Schutzgruppe von Verbindung **179** zu entfernen, um die Eduktflexibilität zu erhöhen. Um die Bildung eines sechs-gliedrigen Halbacetals zu verhindern (Kapitel 5.2.2), musste das Keton reduziert werden. In Sorangiolid A (**1**) ist in C20 ein Alkohol vorhanden.

Zunächst wurde das Keton unselektiv unter Luche-Bedingungen mit Natriumborhydrid und Cer^{III}chlorid reduziert, um die Zyklisierung zu untersuchen.^[185] Der gewünschte Alkohol **187** wurde erfolgreich in 96% Ausbeute isoliert (Schema 102).

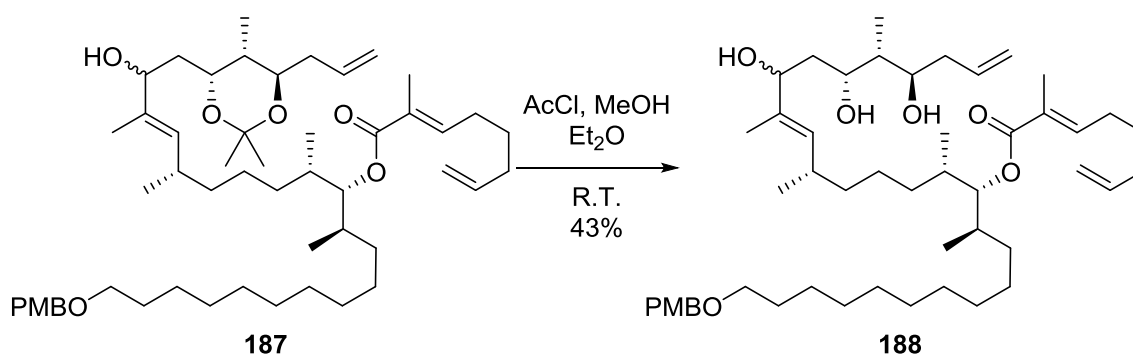
Schema 102: Keton-Reduktion mit Natriumborhydrid und Ce^{III} chlorid von Verbindung **179**.

Ce^{III} chlorid ist ein selektiver Lewis-Säure-Katalysator für die Natriumborhydrid-Methanolyse. Die erhaltenen Natriummethoxyborhydride sind gemäß des Pearson-Konzepts härtere Reduktionsmittel und können daher eine 1,2-Reduktion mit höherer Selektivität bewirken. Außerdem aktiviert Ce^{III} chlorid das Methanol (Schema 103).^[186]



Schema 103: Mechanismus der Luche-Reduktion.

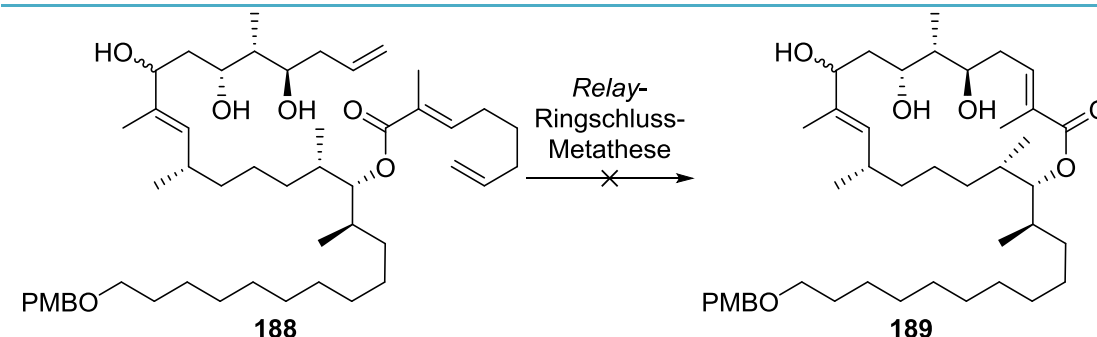
Anschließend wurde die Acetonid-Schutzgruppe mit verdünntem und wasserfreiem Chlorwasserstoff abgespalten.^[187] Triol **188** konnte in 43% Ausbeute isoliert werden (Schema 104).

Schema 104: Acetonid-Abspaltung mit verdünntem und wasserfreiem Chlorwasserstoff von Verbindung **187**.

11.4 Relay-Ringschluss-Metathese ohne Acetonid-Schutzgruppe

Triol **188** wurde unter verschiedenen *Relay*-Ringschluss-Metathese Bedingungen eingesetzt.^[180] Aufgrund der hohen Flexibilität von Verbindung **188** wurden die Reaktionen bei Raumtemperatur (23 °C) durchgeführt. Mit Grubbs II, Grubbs-Hoveyda II und Grelas Katalysatoren konnte ausschließlich das 23-gliedrige Makrolacton **190** isoliert werden (Abbildung 41). Die Reaktion mit Grubbs I lieferte wieder Edukt **188**. Sobald die Metathese leicht erwärmt wurde (35 °C), zersetzte sich das Substrat. Die Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 39 zusammengefasst.

Tabelle 39 : Reaktionsbedingungen und Ausbeuten der Ringschluss-Metathese von Verbindung **188** (a: Edukt **188** reisoliert und Zersetzung, b: Nebenprodukt **190**, c: Zersetzung).



	Katalysator	Lösungsmittel	t (h)	θ (°C)	η (%)
1	Grubbs I	CH ₂ Cl ₂	24	R.T.	- ^a
2	Grubbs II	CH ₂ Cl ₂	24	R.T.	- ^b
3	Grubbs-Hoveyda II	CH ₂ Cl ₂	24	R.T.	- ^b
4	Grela	CH ₂ Cl ₂	24	R.T.	- ^b
5	Grubbs-Hoveyda II	CH ₂ Cl ₂	24	35	- ^c

Nebenprodukt **190** war das einzige Makrolacton, das während der Ringschluss-Reaktion gebildet wurde. Somit konnte gezeigt werden, dass die Anwesenheit einer Methylgruppe auf dem *Relay*-Arm keine Auswirkung hat (Abbildung 41).

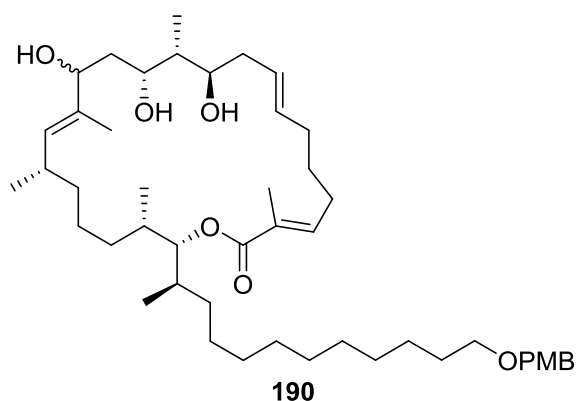
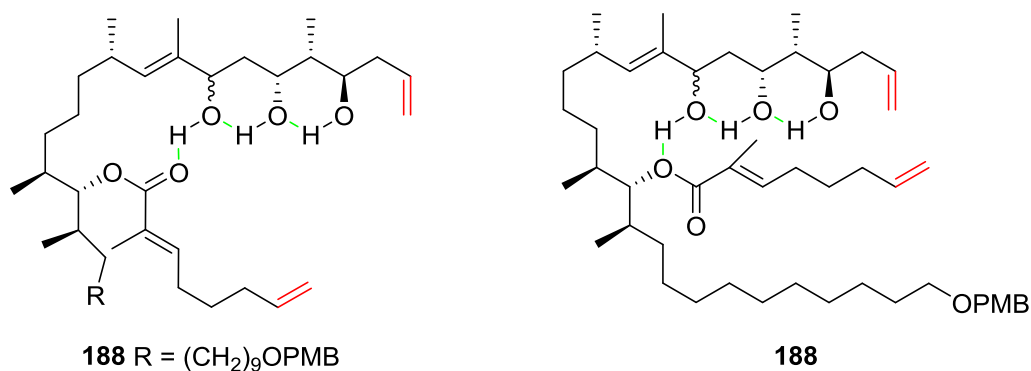
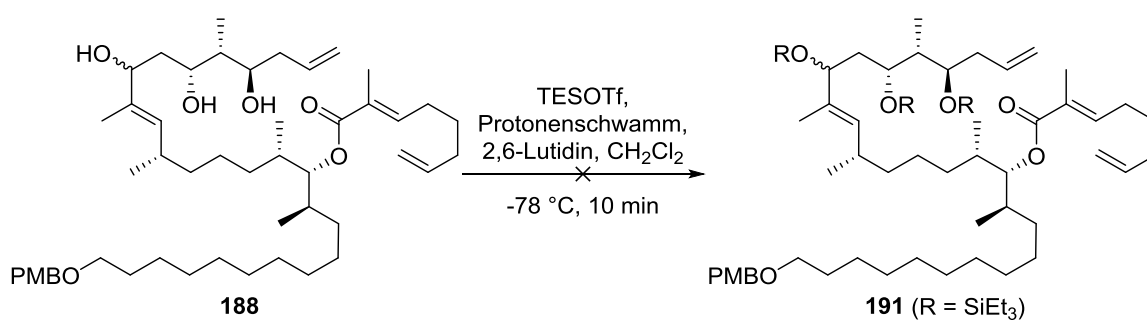


Abbildung 41: Nebenprodukt **190** der *Relay*-Ringschluss-Metathese von **188**.

Es ist möglich, dass das Triol starke Wasserstoffbrückenbindungen bildet und deswegen die Entstehung des 18-gliedrigen Makrolactons verhindert (Abbildung 42).

Abbildung 42: Mögliche Wasserstoffbrücken des Triols **188**.

Um die Wasserstoffbrückenbindungen zu verhindern, wurde Triol **188** mit einer Schutzgruppe versehen. Aufgrund seiner relativ einfachen Abspaltung am Ende der Synthese wurde die TES-Schutzgruppe gewählt. Triol **188** wurde mit Triethylsilyltrifluormethansulfonat (TESOTf) und Protonenschwamm (1,8-Bis(*N,N*-dimethylamino)-naphthalin) umgesetzt (Schema 105). Der Protonenschwamm dient wie das 2,6-Lutidin als Base. Nach nur zehn Minuten Reaktionszeit waren ausschließlich Zersetzungsprodukte zu beobachten. Es ist möglich, dass der Protonenschwamm in 1,4-Stellung an den Methacrylester addiert und eine Reaktionskaskade auslöst, die zur Zersetzung führt.

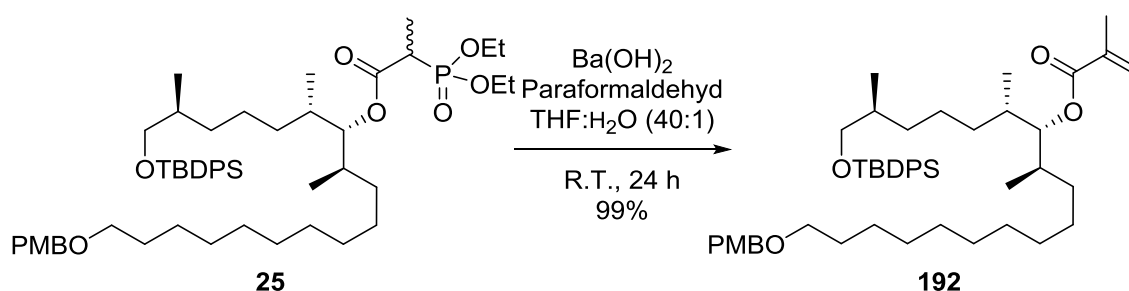
Schema 105: TES-Schätzung von Verbindung **188**.

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde die *Relay*-Ringschluss-Metathese-Route aufgegeben. Weitere Zyklierungsversuche wurden mit der herkömmlichen Ringschluss-Metathese durchgeführt.

12 Dritte synthetische Darstellung des Süd-Fragments für die Ringschluss-Metathese

12.1 Wittig-Horner-Olefinierung

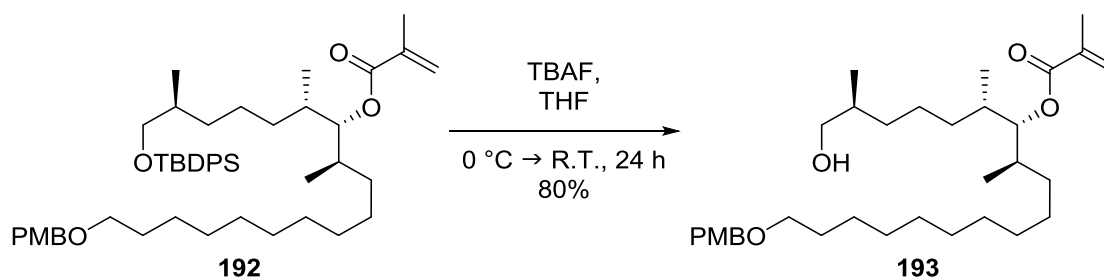
Für die Zyklisierung durch eine Ringschluss-Metathese muss ein Acrylsäureester aus Alkohol **28** (Kapitel 4.4) oder Phosphonat **25** hergestellt werden. Die Veresterung von Acrylverbindungen wird als sehr anspruchsvoll beschrieben.^[188] Die HWE-Olefinierung zwischen Verbindung **25** und Paraformaldehyd ist eine Möglichkeit die Veresterung mit Acrylsäure zu umgehen. Wie zuvor beschrieben (siehe Kapitel 8.1 und 10.1), wurde das Phosphonat mit Bariumhydroxid behandelt.^[170] Ein leichter Überschuss der Base ermöglichte die Formaldehydfreisetzung. Die Reaktion zwischen dem *in situ* erzeugten Aldehyd und dem Phosphonat **25** verlief quantitativ (Schema 106).



Schema 106: Wittig-Horner-Olefinierung zwischen Phosphonat **25** und Paraformaldehyd.

12.2 TBDPS-Abspaltung

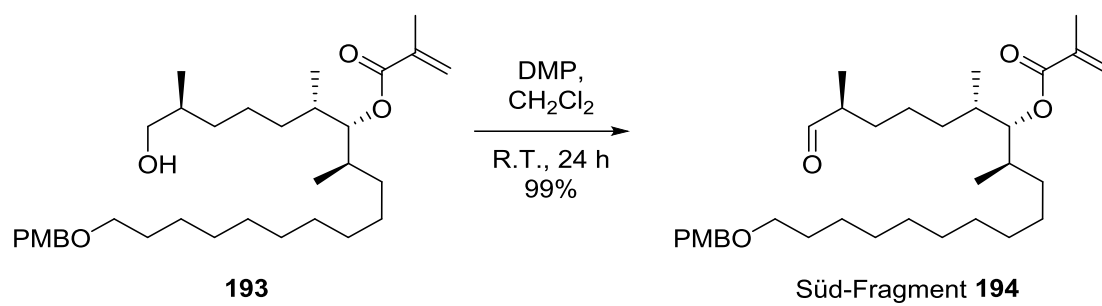
Die Reaktionsbedingungen aus den Kapiteln 8.2 und 10.2 wurden für die TBDPS-Abspaltung erneut eingesetzt.^[172] Alkohol **193** wurde mit ähnlicher Ausbeute (80%) isoliert (Schema 107).



Schema 107: TBDPS-Abspaltung von Verbindung **192**.

12.3 Oxidation zum Aldehyd

Schließlich wurde das Süd-Fragment **194** über eine Dess-Martin-Oxidation fertig gestellt, wodurch Aldehyd **194** in 99% Ausbeute erhalten wurde (Schema 108).^[59, 66]

Schema 108: Dess-Martin-Oxidation des primären Alkohols **193**.

Diese alternative Synthese lieferte das Süd-Fragment in 16 Stufen mit 14% Gesamtausbeute.

13 Verbindung von Nord-Fragment 167 mit Süd-Fragment 194

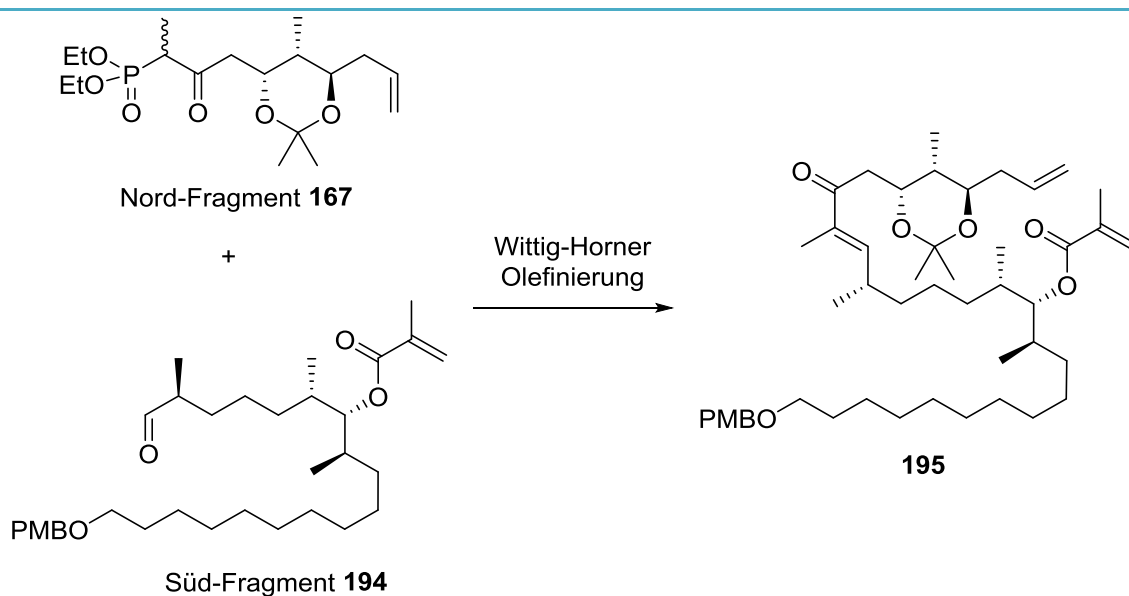
13.1 Intermolekulare Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung

Nord-Fragment **167** und Süd-Fragment **194** mussten zunächst mittels einer HWE-Olefinierung verbunden werden. Mit seiner Acrylat-Funktion unterschied sich Süd-Fragment **194** signifikant von seinen Vorläuferfragmenten **168** (Schema 95) und **184** (Schema 100).

Die HWE-Reaktionen wurden zunächst erneut mit Bariumhydroxid durchgeführt.^[170] Nach zwölf Stunden Reaktionszeit wurde Süd-Fragment **194** komplett umgesetzt, aber Produkt **195** nur in 17% Ausbeute erhalten. Die Olefinierung lieferte nach 72 Stunden bessere Ergebnisse und das gewünschte Produkt **195** konnte mit 40% Ausbeute isoliert werden.

Die Masamune-Roush-Bedingungen wurden ebenfalls verwendet.^[28, 104, 175-176] Der Einsatz von DiPEA und Lithiumchlorid lieferte Edukt **194** ohne Spuren von Produkt **195**. Mit DBU und Lithiumchlorid wurden nur Spuren von Produkt **195** als untrennbare Mischung mit dem Edukt **194** erhalten. Die Olefinierung wurde ebenfalls ohne Lithiumchlorid durchgeführt, wobei die Zersetzung von Nord-Fragment **167** beobachtet wurde. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 40 zusammengefasst.

Tabelle 40: Reaktionsbedingungen und Ausbeuten der Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung zwischen Süd-Fragment **194** und Nord-Fragment **167** (a: untrennbare Mischung aus Süd-Fragment **194** und Produkt **195**, b: Reines Produkt **195**, c: Zersetzung).



	Reagenzien	Lösungsmittel	t (h)	θ (°C)	η (%)
1	Ba(OH) ₂	THF:H ₂ O (40:1)	12	R.T.	17 ^b
2	Ba(OH) ₂	THF:H ₂ O (40:1)	72	R.T.	40 ^b
3	LiCl, DiPEA	MeCN	24	R.T.	- ^a
4	LiCl, DBU	MeCN	72	R.T.	- ^a
5	DBU	MeCN	24	R.T.	- ^c

Ein Vergleich der drei verwendeten Basen kann diese Ergebnisse erklären. Die pK_a-Werte – angegeben in Tabelle 41 – von DiPEA und DBU liegen nah beieinander. Beide sind nicht stark genug, um das Phosphonat zu aktivieren. Bariumhydroxid ist eine fünf Mal stärkere Base als Diazabicycloundecen, aber die Verwendung ohne Lithiumchlorid führte zu keiner Reaktion. Bei den Masamune-Roush-Bedingungen ist der Zusatz Lithiumchlorid wichtig, weil es die Phosphonatazidität verbessert und daher die Verwendung von schwachen Basen (DBU, DiPEA) bei Raumtemperatur ermöglicht.^[189] Natriumhydrid,^[171] Natrium-

bis(trimethylsilyl)amid^[30] und *n*-Butyllithium^[190] sind sehr starke Basen, die zur Zersetzung des Phosphonats **167** führen.

Tabelle 41: pK_a und pK_b Werte von Basen, die für die Olefinierungen verwendet wurden.

Base	pK _a	pK _b
DiPEA	10.5	3.5
DBU	11.6	2.4
Ba(OH) ₂	16	-2
NaHMDS	26	-12
NaH	36	-22
<i>n</i> -BuLi	51	-37

Weiterhin wurden die HWE-Reaktionsbedingungen mit Bariumhydroxid für die Verbindung von Nord- und Süd-Fragment bevorzugt. Die passable Konversion erklärte sich erneut mit der Bildung von Nebenprodukt **196** (Abbildung 43). Dies entstand aus einer Nebenreaktion zwischen Produkt **195** und dem Überschuß von Bariumhydroxid (Mechanismus siehe Kapitel 9.1.).

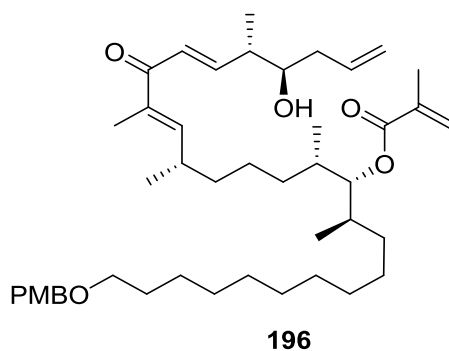
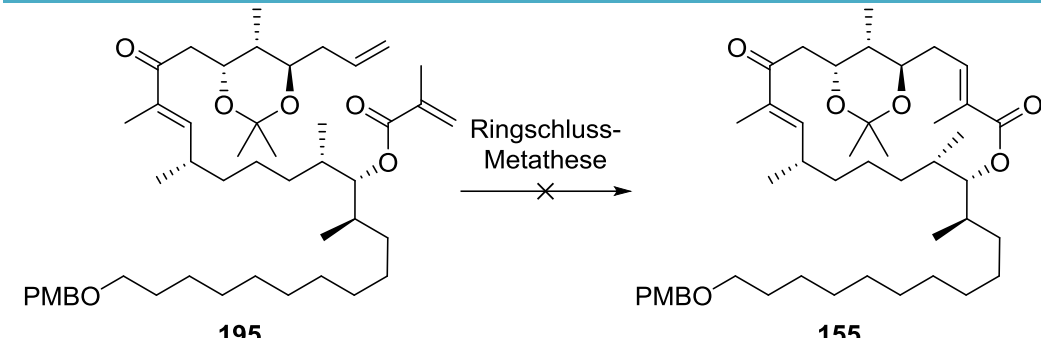


Abbildung 43: Nebenprodukt **196** der Olefinierung zwischen Süd-Fragment **194** und Nord-Fragment **167**.

13.2 Ringschluss-Metathese

Zunächst wurde für die Ringschluss-Metathese Verbindung **195** eingesetzt. Das Diol ist dabei mit einer Acetonidgruppe geschützt.^[191]

Grubbs I, Grubbs II, Grubbs-Hoveyda II oder Grelas Katalysatoren wurden bei Raumtemperatur (23 °C) über 24 Stunden eingesetzt. Produkt **155** konnte nicht identifiziert werden. Edukt **195** konnte reisoliert werden und die Zyklisierungsreaktion wurde erneut mit Grubbs-Hoveyda II oder Grelas Katalysatoren bei 40 °C durchgeführt. Im ersten Fall konnte nur Edukt **195** reisoliert werden, die Reaktion mit dem Grelas Katalysator führte zur Zersetzung (Tabelle 42).

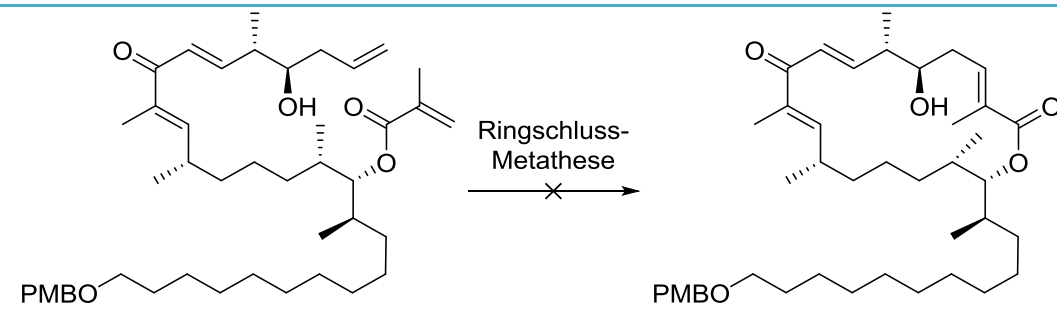
Tabelle 42: Reaktionsbedingungen und Ausbeuten der Ringschluss-Metathese von Verbindung **195** (a: Edukt **195** reisoliert, b: Zersetzung).


195 **155**

	Katalysator	Lösungsmittel	t (h)	θ (°C)	η (%)
1	Grubbs I	CH ₂ Cl ₂	24	R.T.	- ^a
2	Grubbs II	CH ₂ Cl ₂	24	R.T.	- ^a
3	Grubbs-Hoveyda II	CH ₂ Cl ₂	24	R.T.	- ^a
4	Grela	CH ₂ Cl ₂	24	R.T.	- ^a
5	Grubbs-Hoveyda II	CH ₂ Cl ₂	24	40	- ^a
6	Grela	CH ₂ Cl ₂	12	40	- ^a
7	Grela	CH ₂ Cl ₂	24	40	- ^b

Das Eliminierungsprodukt **196** der Olefinierung wurde in Testmetathesen eingesetzt, um die Zyklisierung ohne Acetonid-Schutzgruppe studieren zu können.

Die Metathesen wurden mit den vier oben genannten Katalysatoren bei Raumtemperatur (23 °C) durchgeführt. Nach 24 Stunden wurde Edukt **196** teilweise reisoliert. Unter Verwendung von Grubbs-Hoveyda II oder Grelas Katalysatoren bei 35 °C zersetzte sich das Ausgangsmaterial nach zwölf Stunden komplett. Die Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 43 zusammengefasst.

Tabelle 43: Reaktionsbedingungen und Ausbeuten der Ringschluss-Metathese von Verbindung **196** (a: teilweise Zersetzung und Edukt **196** reisoliert, b: Zersetzung).


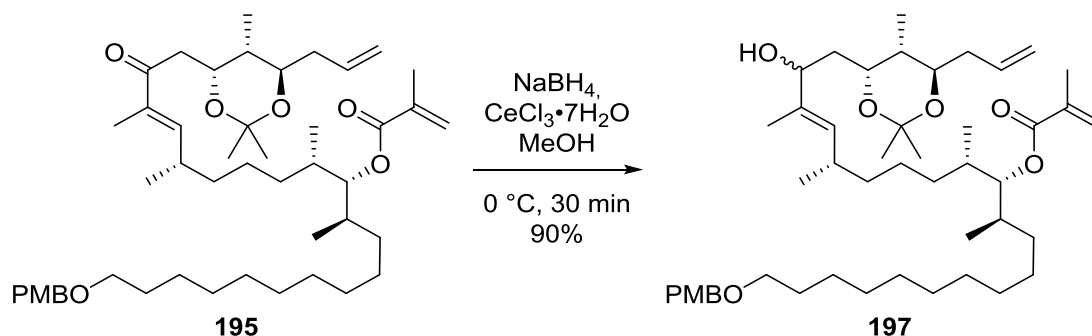
196 **177**

	Katalysator	Lösungsmittel	t (h)	θ (°C)	η (%)
1	Grubbs I	CH ₂ Cl ₂	24	R.T.	- ^a
2	Grubbs II	CH ₂ Cl ₂	24	R.T.	- ^a
3	Grubbs-Hoveyda II	CH ₂ Cl ₂	24	R.T.	- ^a
4	Grela	CH ₂ Cl ₂	24	R.T.	- ^a
5	Grubbs-Hoveyda II	CH ₂ Cl ₂	12	35	- ^b
6	Grela	CH ₂ Cl ₂	12	35	- ^b

Wegen der Doppelbindung in C21-C22 zersetzte sich Verbindung **196** sehr leicht. Die Metathese musste mit einer C21-C22-gesättigten Verbindung durchgeführt werden.

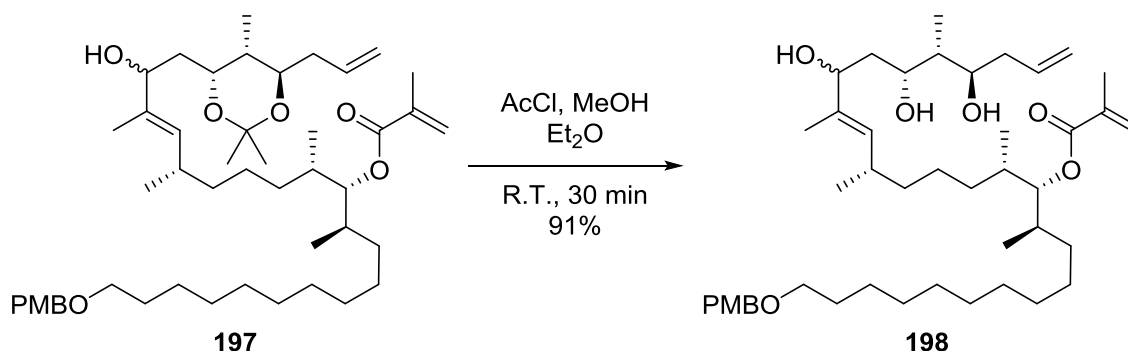
13.3 Keton Reduktion und Acetonid-Abspaltung

Wie in Kapitel 11.3 beschrieben, konnte die Acetonid-Schutzgruppe nach einer Keton-Reduktion abgespalten werden, um die Eduktflexibilität zu erhöhen. Da die Metathese weiterhin im Fokus stand, wurde die Reduktion unselektiv durchgeführt. Verbindung **195** wurde mit Natriumborhydrid und Ce^{III} chlorid umgesetzt und der gewünschte Alkohol **197** mit vergleichbarer Ausbeute (90%) synthetisiert (Schema 109).^[185]



Schema 109: Keton-Reduktion mit Natriumborhydrid und Ce^{III} chlorid von Verbindung **195**.

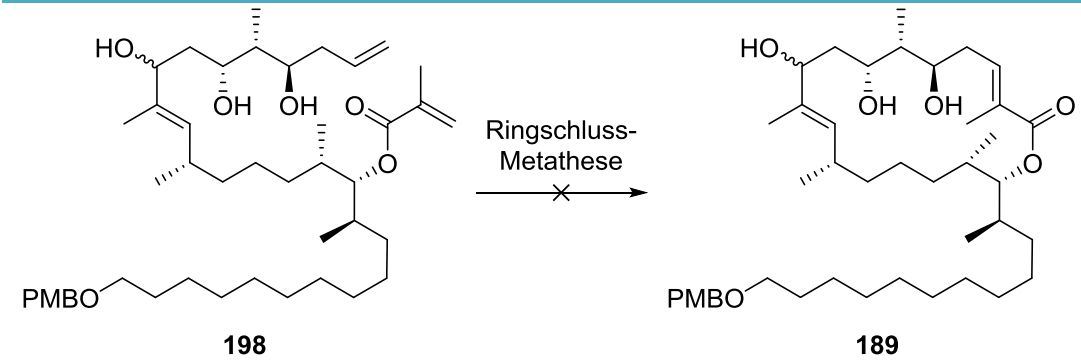
Der erhaltene Alkohol **197** wurde mit verdünntem und wasserfreiem Chlorwasserstoff in Methanol behandelt.^[187] Triol **198** konnte in 91% Ausbeute isoliert werden (Schema 110).



Schema 110: Acetonid-Abspaltung mit verdünntem und wasserfreiem Chlorwasserstoff von Verbindung **197**.

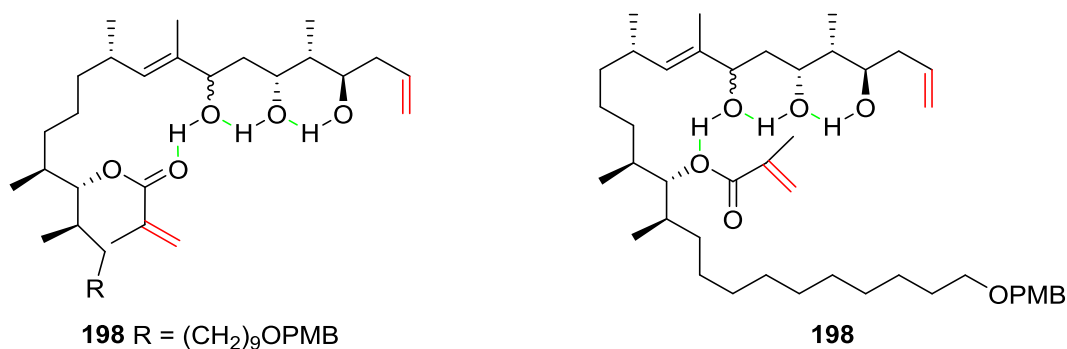
13.4 Ringschluss-Metathese ohne Acetonid-Schutzgruppe

Die Metathese wurde an Verbindung **198** eingesetzt, einem Triol, bei dem die Acetonid-Schutzgruppe abgespalten wurde.^[191] Die Reaktionen bei Raumtemperatur (23 °C) mit Grubbs I, Grubbs II oder Grubbs-Hoveyda II Katalysatoren führten nur zur teilweisen Reisolierung des Edukts **198**. Mit dem Grelas Katalysator bei Raumtemperatur oder Grubbs-Hoveyda II bei 35 °C konnte die Reduktion einer Doppelbindung von Verbindung **198** beobachtet werden. Spuren des gewünschten zyklisierten Produkts konnten nicht gefunden werden (Tabelle 44).

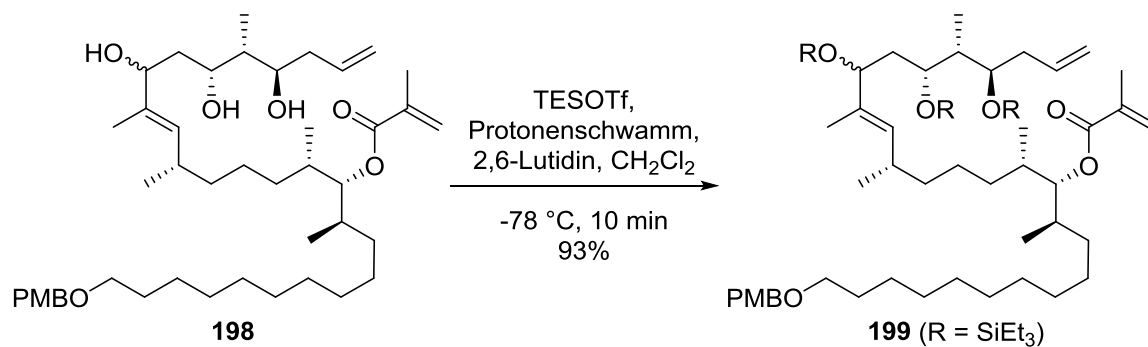
Tabelle 44: Reaktionsbedingungen und Ausbeuten der Ringschluss-Metathese von Verbindung **198** (a: Edukt **198** reisoliert und Zersetzung, b: Reduktion einer Doppelbindung von Verbindung **198**).


	Katalysator	Lösungsmittel	t (h)	θ (°C)	η (%)
1	Grubbs I	CH ₂ Cl ₂	24	R.T.	- ^a
2	Grubbs II	CH ₂ Cl ₂	24	R.T.	- ^a
3	Grubbs-Hoveyda II	CH ₂ Cl ₂	24	R.T.	- ^a
4	Grela	CH ₂ Cl ₂	24	R.T.	- ^b
5	Grubbs-Hoveyda II	CH ₂ Cl ₂	24	35	- ^b

Es ist möglich, dass das Triol **198** ebenfalls Wasserstoffbrücken bildet (Kapitel 11.4), die die Zyklisierung verhindern könnten (Abbildung 44).

Abbildung 44: Mögliche Wasserstoffbrücken des Triols **198**.

Triol **198** wurde deshalb mit TES geschützt. Die Reaktion mit Triethylsilyltrifluormethansulfonat und Protonenschwamm war nach zehn Minuten abgeschlossen und die silylierte Verbindung **199** wurde in 93% Ausbeute isoliert (Schema 111).

Schema 111: TES-Schutzung von Verbindung **198**.

Das geschützte Triol **199** konnte nun in der Ringschluss-Metathese eingesetzt werden.^[191] Auch hier wurden die Reaktionen zunächst bei Raumtemperatur (23 °C) mit den vier unterschiedlichen Metathese

Katalysatoren durchgeführt. Nach 24 Stunden wurde Edukt **199** teilweise zurückgewonnen. Produkt **200** konnte nicht identifiziert werden. Die Reaktion wurde ebenfalls mit Grubbs-Hoveyda II bei 35 °C in Dichlormethan oder bei 90 °C in Toluol ohne bessere Ergebnisse durchgeführt. Bei 120 °C mit dem Grubbs-Hoveyda II Katalysator wurden Spuren des gewünschten Produkts massenspektroskopisch beobachtet. Die Reaktion wurde erneut bei dieser Temperatur mit Grela oder einer Mischung aus den Grubbs-Hoveyda II und Grela Katalysatoren durchgeführt. Das zyklisierte Produkt **200** konnte ausschließlich als Mischung mit Edukt **199** isoliert werden. Chromatographisch konnten beide nicht getrennt werden. Nach 72 Stunden wurden die Reaktionen abgebrochen, um die Zersetzung von Edukt **199** und Produkt **200** zu vermeiden (Tabelle 45).

Tabelle 45: Reaktionsbedingungen und Ausbeuten der Ringschluss-Metathese von Verbindung **199** (a: Edukt **199** reisoliert und Zersetzung, b: untrennbare Mischung aus Edukt **199** und Produkt **200**).

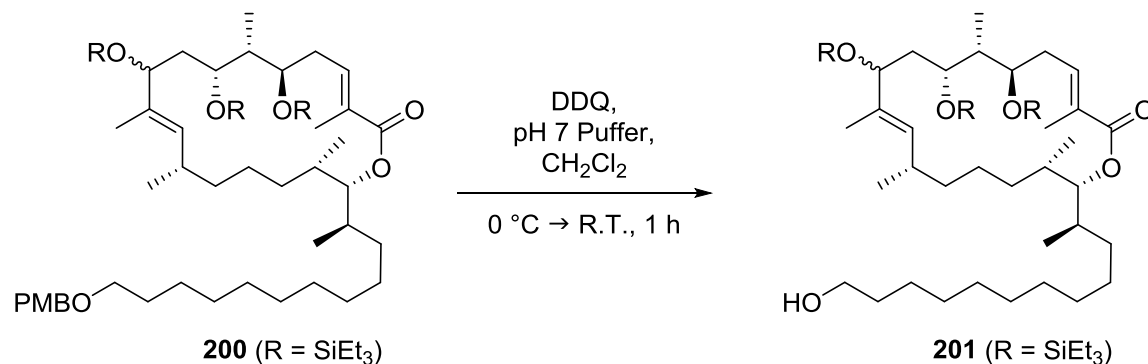
	Katalysator	Lösungsmittel	t (h)	θ (°C)	η (%)
1	Grubbs I	CH ₂ Cl ₂	24	R.T.	- ^a
2	Grubbs II	CH ₂ Cl ₂	24	R.T.	- ^a
3	Grubbs-Hoveyda II	CH ₂ Cl ₂	24	R.T.	- ^a
4	Grela	CH ₂ Cl ₂	24	R.T.	- ^a
5	Grubbs-Hoveyda II	CH ₂ Cl ₂	24	35	- ^a
6	Grubbs-Hoveyda II	Toluol	24	90	- ^a
7	Grubbs-Hoveyda II	Toluol	72	120	- ^b
8	Grubbs-Hoveyda II + Grela	Toluol	72	120	- ^b
9	Grela	Toluol	72	120	- ^b

14 Abschluss der Synthese

Es verblieben drei Stufen, um die Totalsynthese von Sorangiolid A abzuschließen. In diesen Reaktionen wurde ein Gemisch aus zyklisierter Verbindung **200** und offenkettiger Verbindung **199** eingesetzt. Eine HPLC sollte mit dem Endprodukt durchgeführt werden.

14.1 PMB-Abspaltung

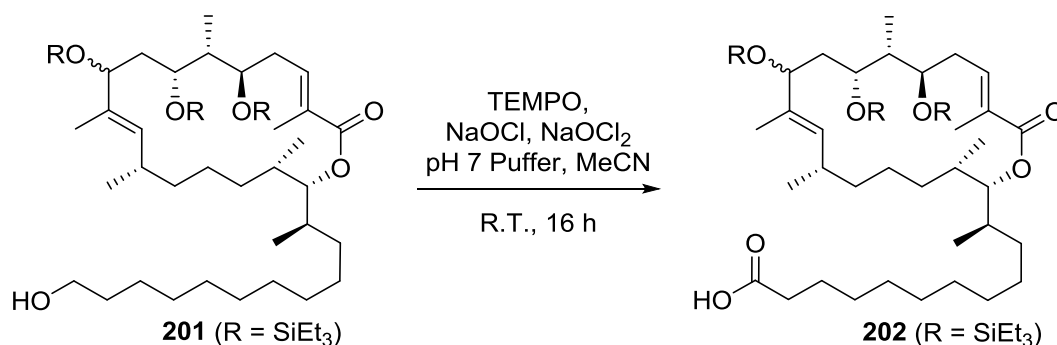
Die nächste Stufe bestand in der Abspaltung der PMB-Schutzgruppe. 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) wurde eingesetzt, und Verbindung **201** konnte nach einer Stunde isoliert werden (Schema 112).^[192]



Schema 112: PMB-Abspaltung von Verbindung **200**.

14.2 Zhao-Anelli-Oxidation

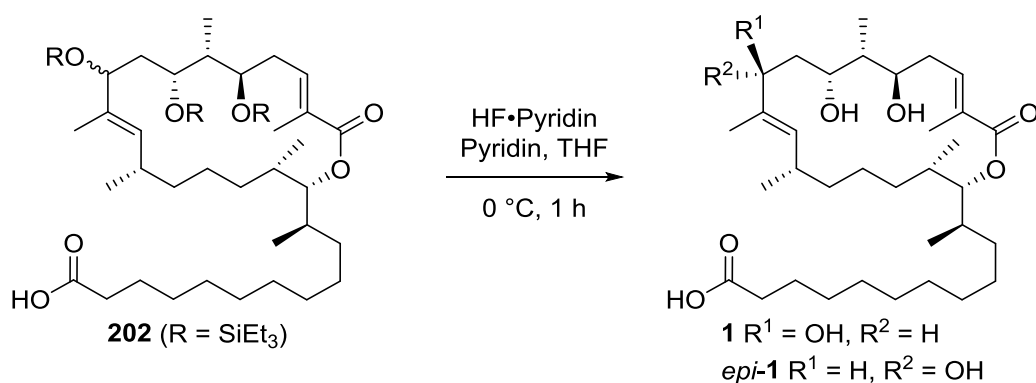
Anschließend wurde der primäre Alkohol **201** mit der Zhao-Anelli-Oxidation in Carbonsäure **202** überführt.^[76] Diese milde Oxidationsreaktion und ihr Mechanismus wurden bereits in Kapitel 4.1.1 beschrieben. Die gewünschte Carbonsäure wurde nach 16 Stunden erhalten (Schema 113).



Schema 113: Zhao-Anelli-Oxidation zu Carbonsäure **202**.

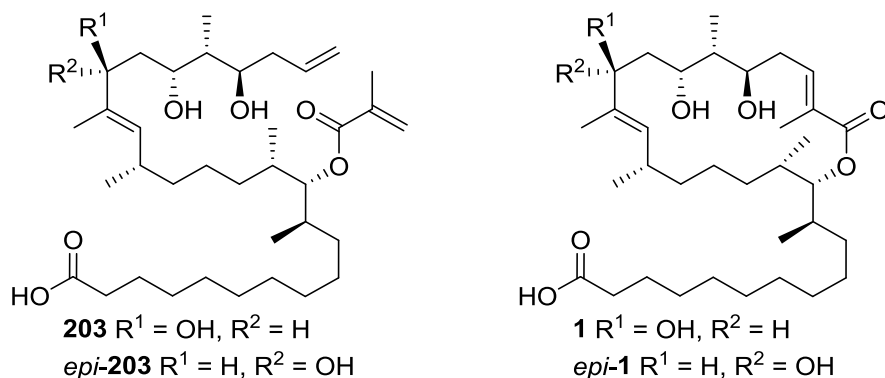
14.3 TES-Abspaltung

Schließlich wurden die TES-Schutzgruppen mit dem Hydrogenfluorid-Pyridin-Komplex abgespalten. Verbindung **1** wurde ohne Beobachtung von Zersetzungsprodukten isoliert (Schema 114).

Schema 114: TES-Abspaltung von Verbindung **202**.

14.4 HPLC Reinigung des Endprodukts

Da die Ringschluss-Metathese eine chromatographisch untrennbare Mischung aus offenkettiger Verbindung **203** und zyklisierter Verbindung **1** ergab (Abbildung 45), musste das Endprodukt mittels HPLC gereinigt werden.

Abbildung 45: Offenkettige Verbindung **203** und zyklisierte Verbindungen **1** und *epi-1*.

Als Referenz wurde das aus *Sorangium cellulosum* (So ce12) isolierte Sorangiolid A verwendet. So konnte die Retentionszeit in einer HPLC-MS mit der Säule NUCLEOSIL® (100-5 C18, 5 µm particles, 100 Å pores, 15% C, endcapped, 720014) bestimmt werden. Die richtigen Bedingungen mussten gefunden werden, um schmale Signale und damit eine ideale Separation der Reaktionsmischung zu erhalten. Mit isokratischer Trennung (MeCN:MeCN/H₂O (5/95) +5mM NH₄Ac pH 5.5 – 55:45) wurde Sorangiolid A nach 8.4 Minuten gesammelt.

Anschließend wurde die Rohmischung mittels HPLC-MS unter gleichen Bedingungen gereinigt. Es wurden die Fraktionen A bei 7.1 bis 8.1 Minuten und B bei 8.1 bis 9.6 Minuten gesammelt. Diese Fraktionen wiesen die erwarteten Massen ($M = 545.4, 583.4$ und 603.4 g mol^{-1}) auf (Abbildung 46). Die offenkettigen Verbindungen **203** und *epi-203* hatten längere Laufzeiten ($t > 18\text{ Min.}$) und wurden somit von den zyklisierten Verbindungen getrennt.

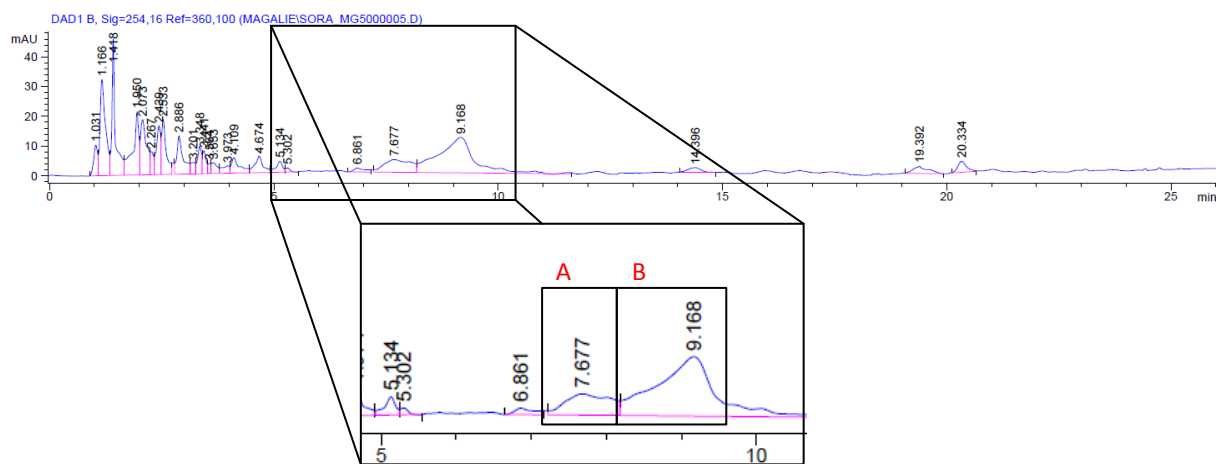


Abbildung 46: Hochleistungsflüssigkeitschromatogramm der Sorangiolid A Rohmischung. Zwischen 5 und 10 Minuten ist eine Vergrößerung des gesamten Chromatogramms mit den beiden Fraktionen A und B dargestellt.

Die Fraktionen A und B wurden erneut mittels HPLC-MS unter veränderten Bedingungen (MeCN:MeCN/H₂O (5/95) +0.1% HCOOH – 60:40) gereinigt, um eine bessere Trennung zu erhalten. Mit diesem Laufmittel wurde das authentische Sorangiolid A als Referenz bei 12.8 Minuten beobachtet.

In Fraktion A4 konnte Sorangiolid A bei 13.1 bis 14.2 Minuten isoliert und mit NMR-Spektroskopie identifiziert werden (Abbildung 47). Die anderen Fraktionen wurden ebenfalls mit NMR-Spektroskopie analysiert. Sorangiolid A konnte in den Fraktionen A1 (t = 12.0-12.6 Min.), A2 (t = 12.6-13.1 Min.) und A5 (t = 14.2-14.8 Min.) nicht gefunden werden.

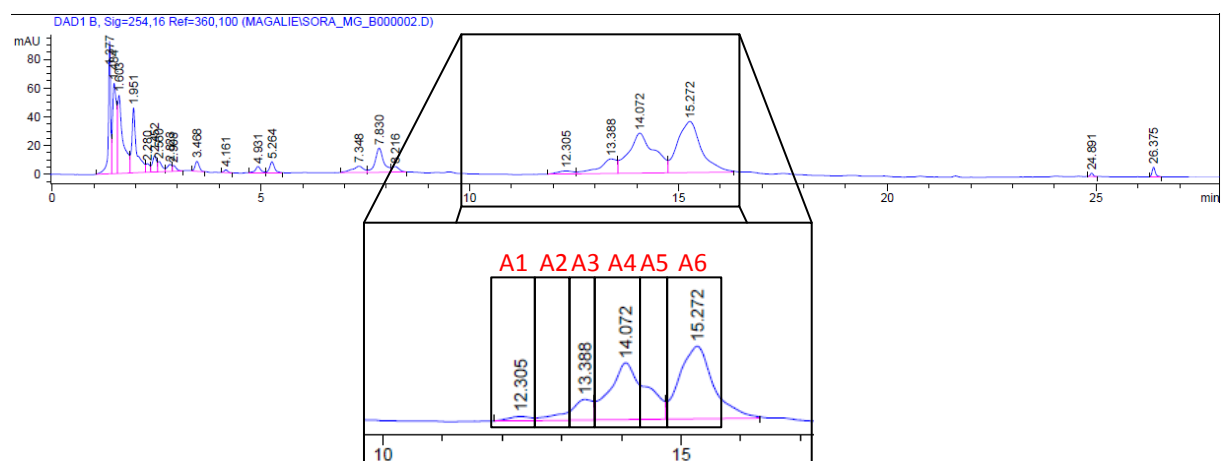
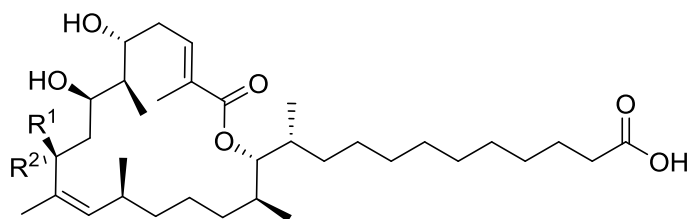


Abbildung 47: Hochleistungsflüssigkeitschromatogramm der Fraktion A. Zwischen 10 und 17 Minuten ist eine Vergrößerung des gesamten Chromatogramms mit den Fraktionen A1 bis A6 dargestellt.

Fraktion A6 (t = 14.8-15.8 Min.) war der größte Anteil von Fraktion A. Es wies ebenfalls die erwarteten Massen auf, wobei die Laufzeit von der Referenz abwich. Im NMR-Spektrum wurde Verbindung **204** identifiziert (Abbildung 48). Der Unterschied zwischen Verbindung **204** und Sorangiolid A (**1**) besteht in der Z-Konfiguration der Doppelbindung C18-C19. Die Wittig-Horner-Olefinierung ergab zwischen Nord-Fragment **167** und Süd-Fragment **194** bevorzugt die E-Doppelbindung. Die Entstehung der Z-Doppelbindung zwischen C18 und C19 (Kapitel 13.1) konnte nicht vollkommen verhindert werden. Für die Zyklisierung in C26-C27 könnte die Z-konfigurierte Verbindung eine geringere Ringspannung als die E-konfigurierte Struktur aufweisen. So wäre die Bildung von Nebenprodukt **204** erklärbar.

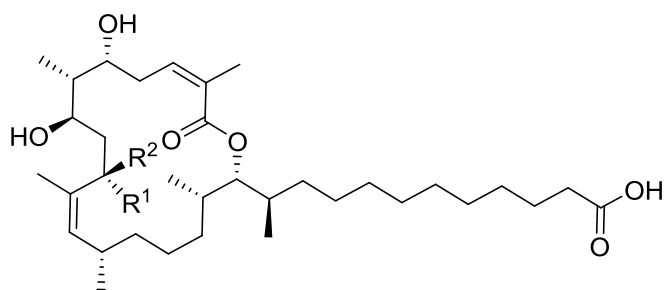


204 $R^1 = OH, R^2 = H$

epi-**204** $R^1 = H, R^2 = OH$

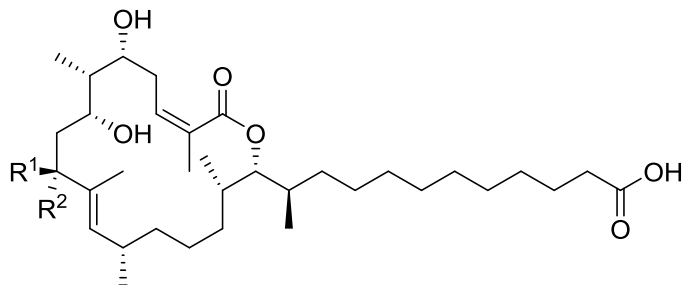
Abbildung 48: Nebenprodukte **204** und *epi*-**204** der Sorangiolid A Totalsynthese.

Fraktion A3 wurde ebenfalls mit NMR-Spektroskopie analysiert. Es war eine Mischung aus mindestens zwei Produkten. Das Triplett bei 6.71 ppm spricht für ein Z-Doppelbindung in C26-C27 und die Dubletts bei 5.18 ppm und 5.30 ppm für eine Mischung aus E- und Z-Doppelbindungen in C18-C19. Wie die Wittig-Horner-Olefinierung bildet die Ringschluß-Metathese bevorzugt die E-Doppelbindung, aber die Bildung der Z-Doppelbindung kann nicht vollkommen verhindert werden.



205 $R^1 = OH, R^2 = H$

epi-**205** $R^1 = H, R^2 = OH$



206 $R^1 = OH, R^2 = H$

epi-**206** $R^1 = H, R^2 = OH$

Abbildung 49: Nebenprodukte **205**, *epi*-**205**, **206** und *epi*-**206** der Sorangiolid A Totalsynthese. In Verbindung **205** sind beide Doppelbindungen Z-konfiguriert und in Verbindung **206** ist die C18-C19-Doppelbindung E- und die C26-C27-Doppelbindung Z-konfiguriert.

In Fraktion B1 wurde ebenfalls Sorangiolid A ($t = 13.5$ - 14.1 Min.) isoliert und durch NMR-Spektroskopie bestätigt (Abbildung 50). Es handelte sich ebenfalls nicht um den größten Anteil ($t = 14.7$ - 15.6 Min.) der Fraktion B. Das Hauptprodukt (B3) wurde NMR-spektroskopisch analysiert und konnte erneut als Verbindungen **204** und *epi*-**204** identifiziert werden (Abbildung 48).

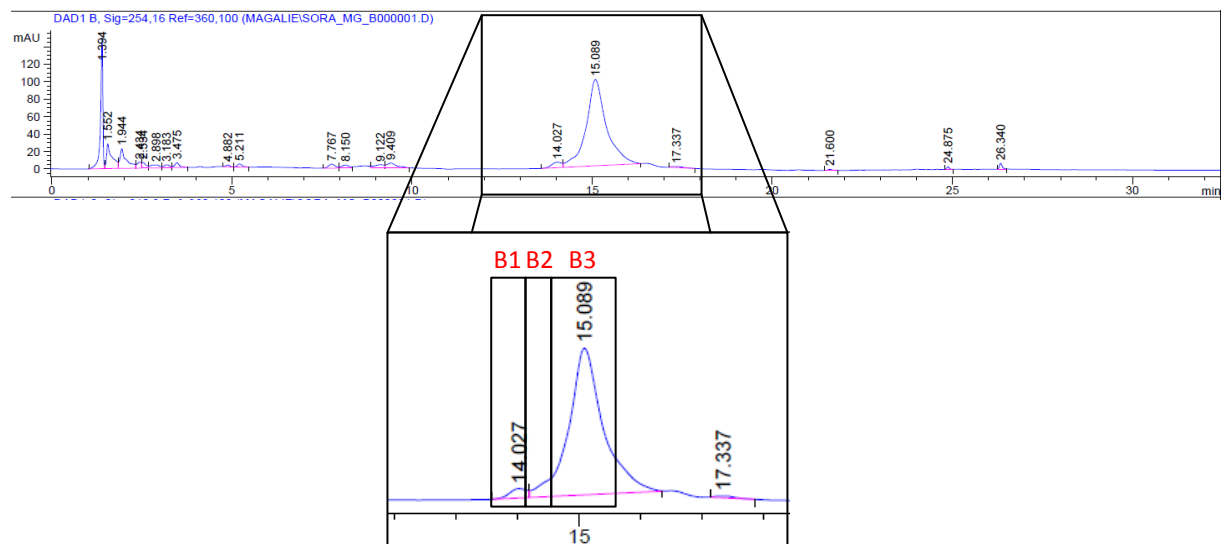


Abbildung 50: Hochleistungsflüssigkeitschromatogramm der Fraktion B. Zwischen 12 und 18 Minuten ist eine Vergrößerung des gesamten Chromatogramms mit den Fraktionen B1 bis B3 dargestellt.

Weitere Trennungen unter veränderten Bedingungen wurden versucht, erzielten jedoch keine besseren Ergebnisse.

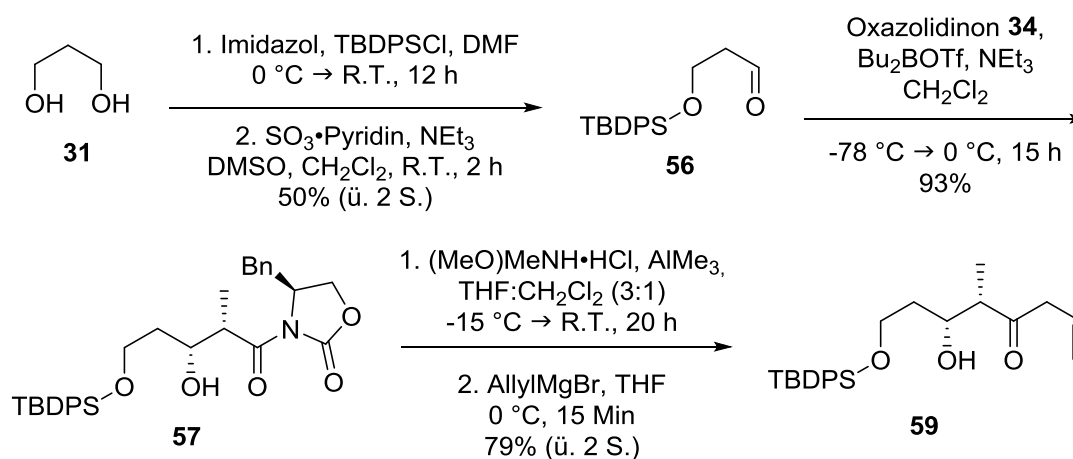
Es ist durchaus möglich, dass Sorangiolid A (**1**) und das Epimer *epi-1* nicht über die HPLC trennbar und in den NMR-Spektren unterscheidbar sind. Es wurden grundsätzlich alle HPLC-Fractionen mit Massen- und NMR-Spektroskopie untersucht und keine anderen Substanzen identifiziert.

15 Zusammenfassung

Die Süd- und Nord-Fragmente des Sorangiolids A - einem Naturstoff aus dem Myxobakterium *Sorangium cellulosum* - wurden vollständig synthetisiert. Die beiden Fragmente konnten über eine HWE-Olefinierung miteinander verbunden werden und das Macrolacton über eine Ringschluss-Metathese zyklisiert werden. Die Totalsynthese des Sorangiolids A wurde damit vollständig abgeschlossen.

15.1 Nord-Fragment Synthese

1,3-Propandiol (**31**) wurde mit TBDPS umgesetzt und die Hydroxylfunktion mit dem Schwefeltrioxid-Pyridin Komplex oxidiert. Aldehyd **56** wurde in einer Evans-Aldol-Reaktion mit (S)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on (**34**), Dibutylborontrifluormethansulfonat und Triethylamin gekuppelt. Das gewünschte Aldol-Produkt **57** wurde mit guter Ausbeute gebildet. Verbindung **57** reagierte mit dem Weinreb-Salz und die erhaltene Verbindung wurde in einer Grignard-Reaktion mit Allylmagnesiumbromid zum β,γ -ungesättigten Keton **59** umgesetzt (Schema 115).

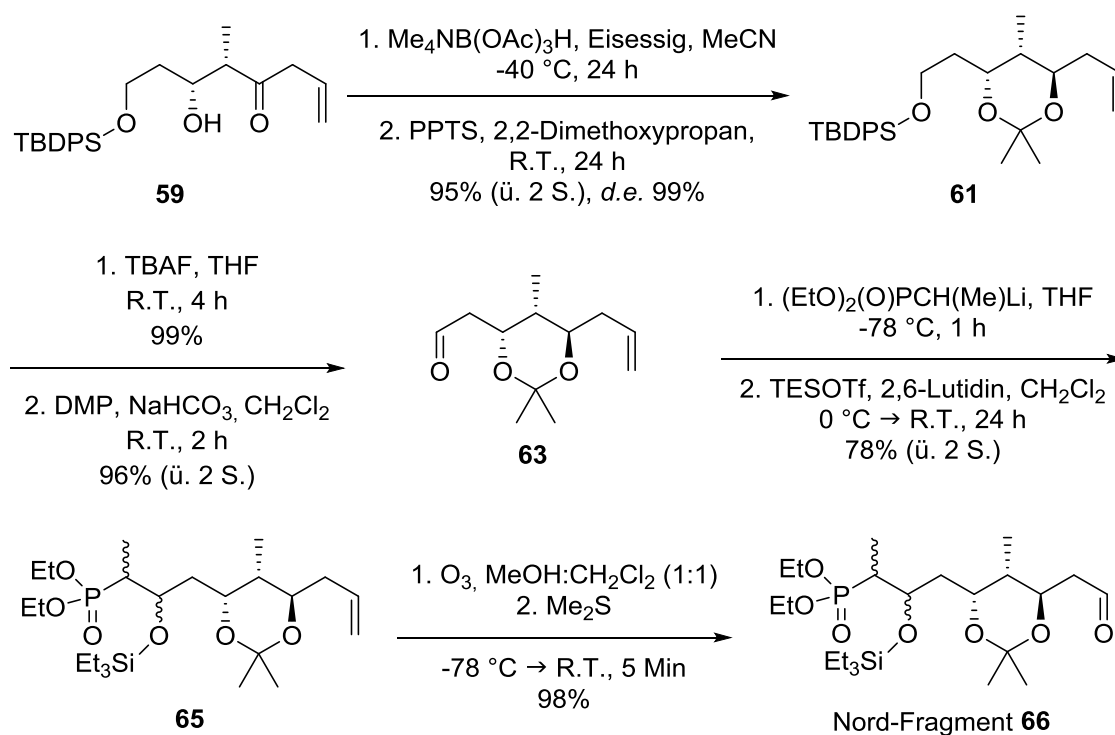


Schema 115: Zusammenfassung der Synthese des Nord-Fragments von 1,3-Propandiol (**19**) zu Keton **59**.

Keton **59** wurde mit *tetra*-Methylammonium Triacetoxyborhydrid und Eisessig zu den 1,3-*anti*-Diol reduziert. Diol **60** wurde in das Acetonid konvertiert, um den Diastereomerenüberschuss zu bestimmen und die beiden Hydroxylfunktionen gleichzeitig zu schützen. Acetonid **61** wurde mit 96% Ausbeute gebildet.

Die TBDPS-Schutzgruppe wurde mit *tetra*-Butylammoniumfluorid abgespalten und Alkohol **62** in 99% Ausbeute gebildet. Die freie Hydroxylfunktion wurde zum Aldehyd mit Dess-Martin Periodinan oxidiert und Verbindung **63** wurde mit 97% Ausbeute erhalten. Das Anion des Diethylethylphosphonats reagierte mit Aldehyd **63** und der gewünschte Hydroxyphosphonat **64** wurde mit 94% Ausbeute synthetisiert.

Die freie Hydroxylgruppe von Verbindung **64** reagierte mit Triethylsilyltrifluormethansulfonat und die vollständig geschützte Verbindung **65** wurde mit 83% Ausbeute erhalten. Schließlich wurde Alken **65** zu Aldehyd **66** ozonolysiert (Schema 116).

Schema 116: Zusammenfassung der Synthese des Nord-Fragments von Alkohol **59** zum Aldehyd **66**.

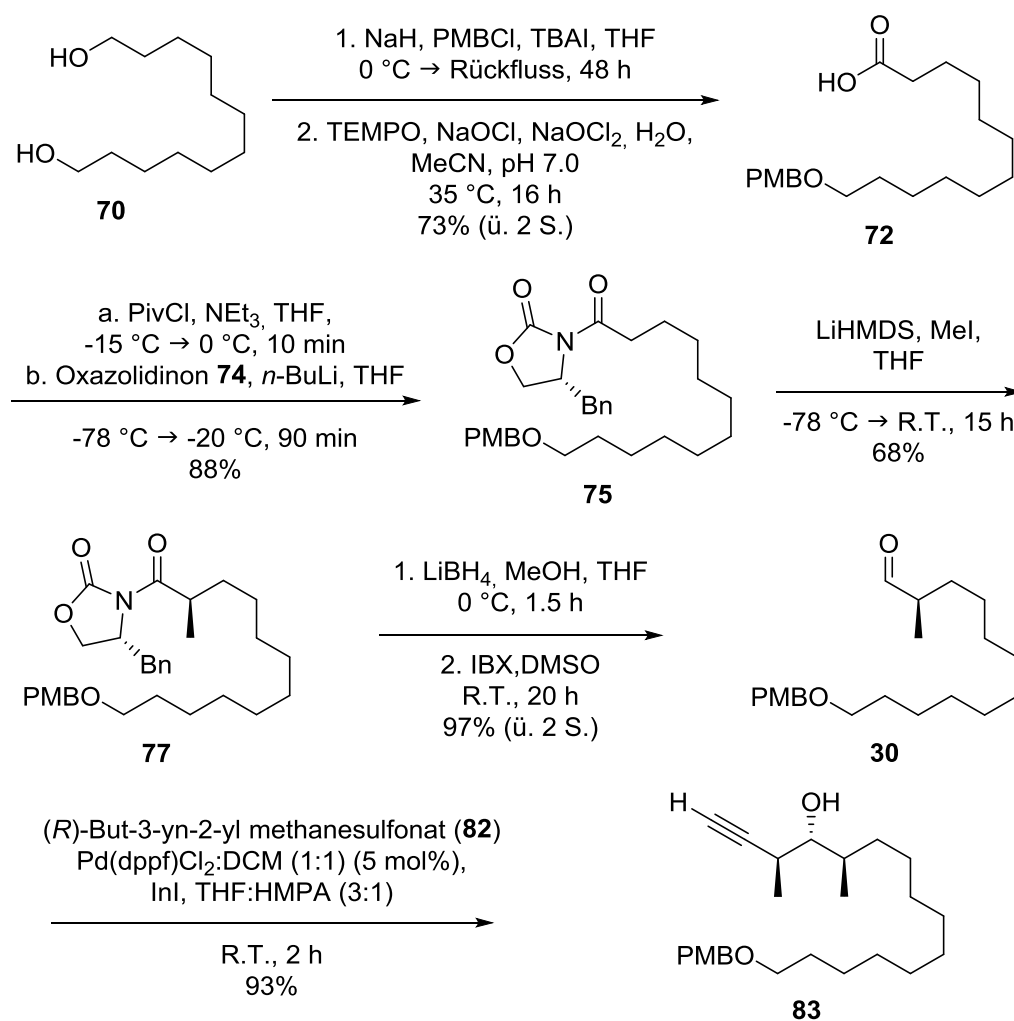
Das Nord-Fragment wurde über zwölf Stufen mit 25% Ausbeute aufgebaut.

15.2 Süd-Fragment Synthese

Diol **70** wurde PMB-geschützt. Verbindung **71** wurde in einer TEMPO-katalysierten Oxidation synthetisiert. Anschließend wurde Carbonsäure **72** mit Pivaloylchlorid und Triethylamin umgesetzt. Das gemischte Anhydrid **76** reagierte daraufhin mit (4*R*)-Benzyl-2-oxazolidinon (**74**) und *n*-Butyllithium.

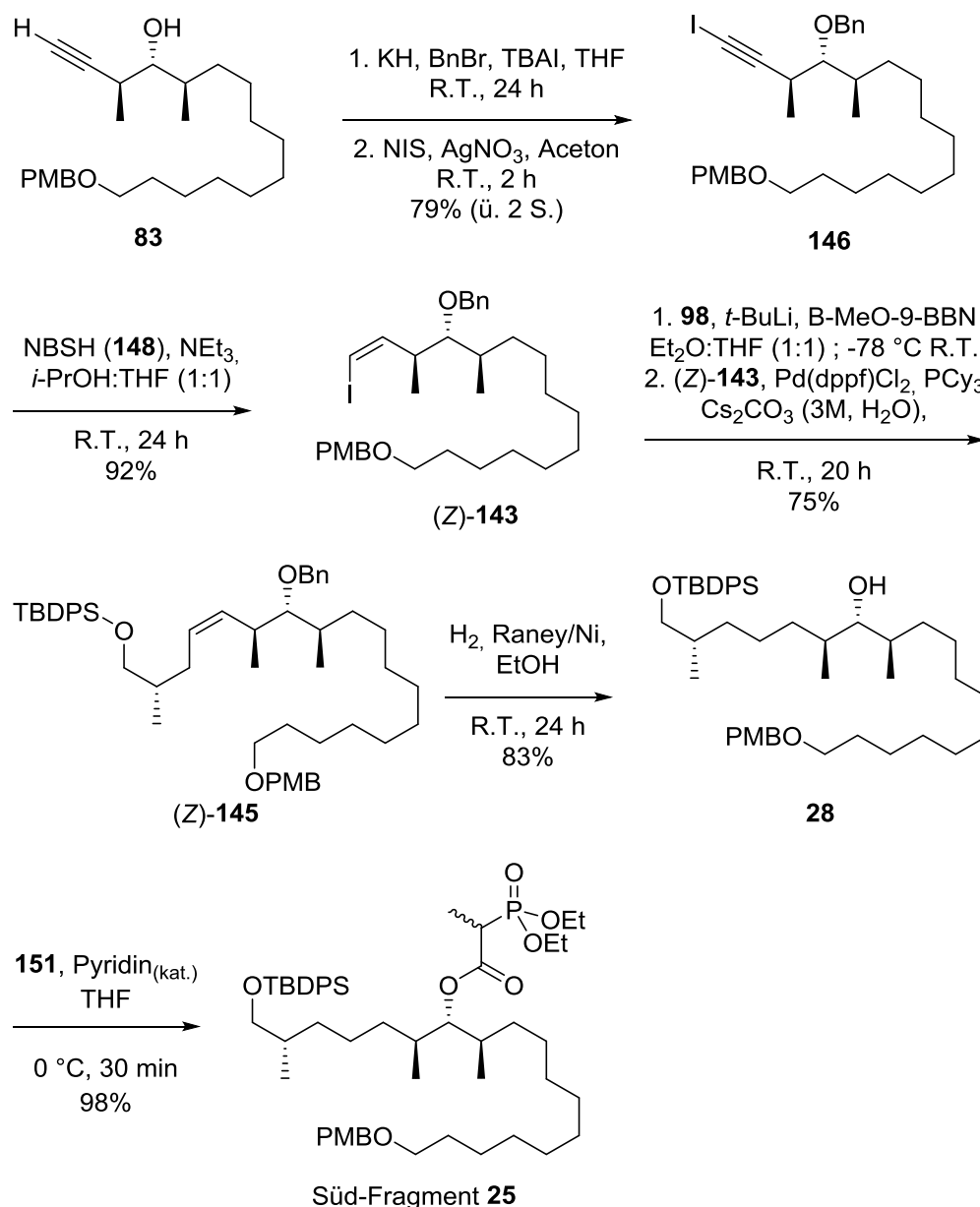
Verbindung **75** wurde mit Lithium-bis(trimethylsilyl)amid und Methyljodid umgesetzt. Das asymmetrische Produkt **77** wurde zunächst mit Lithiumborhydrid und Methanol zu Alkohol **80** reduziert und anschließend mit 2-Iodoxybenzoesäure zum (*R*)- α -methylierten Aldehyd **30** oxidiert.

Aldehyd **30** reagierte sofort mit (*R*)-But-3-yn-2-yl-methansulfonat (**82**) und Indiumiodid in einer Marshall-Reaktion, katalysiert durch den Komplex aus [1,1'-Bis-(diphenylphosphin)-ferrocen]-dichlorpalladium^{II} und Dichlormethan. Der gewünschte diastereomerenreine homopropargylische Alkohol **83** wurde mit 93% Ausbeute erhalten (Schema 117).

Schema 117: Zusammenfassung der Synthese des Süd-Fragments von 1,12-Dodecandiol (**70**) in das Marshall-Produkt **83**.

Die freie Hydroxyfunktion der Verbindung **83** wurde durch eine Benzylgruppe geschützt und Verbindung **87** mit 80% Ausbeute isoliert. Das terminale Alkin wurde mit *N*-Iodsuccinimid mit 99% Ausbeute iodiert. Erhaltenes Produkt **146** konnte mit 2-Nitrobenzolsulfonylhydrazid (**148**) zu Vinyljodid (*Z*)-**143** reduziert werden. Die Suzuki-Kupplung zwischen Vinyljodid (*Z*)-**143** und dem Borderivat, aus Bromid **98** erzeugt, ergab Kupplungsprodukt (*Z*)-**145** mit 75% Ausbeute. Alkohol **28** wurde aus Alken (*Z*)-**145** mit Raney-Nickel in 83% Ausbeute erhalten.

Alkohol **28** reagierte mit Carbonsäurechlorid **151**. Das Süd-Fragment **25** wurde mit 98% Ausbeute synthetisiert (Schema 118).

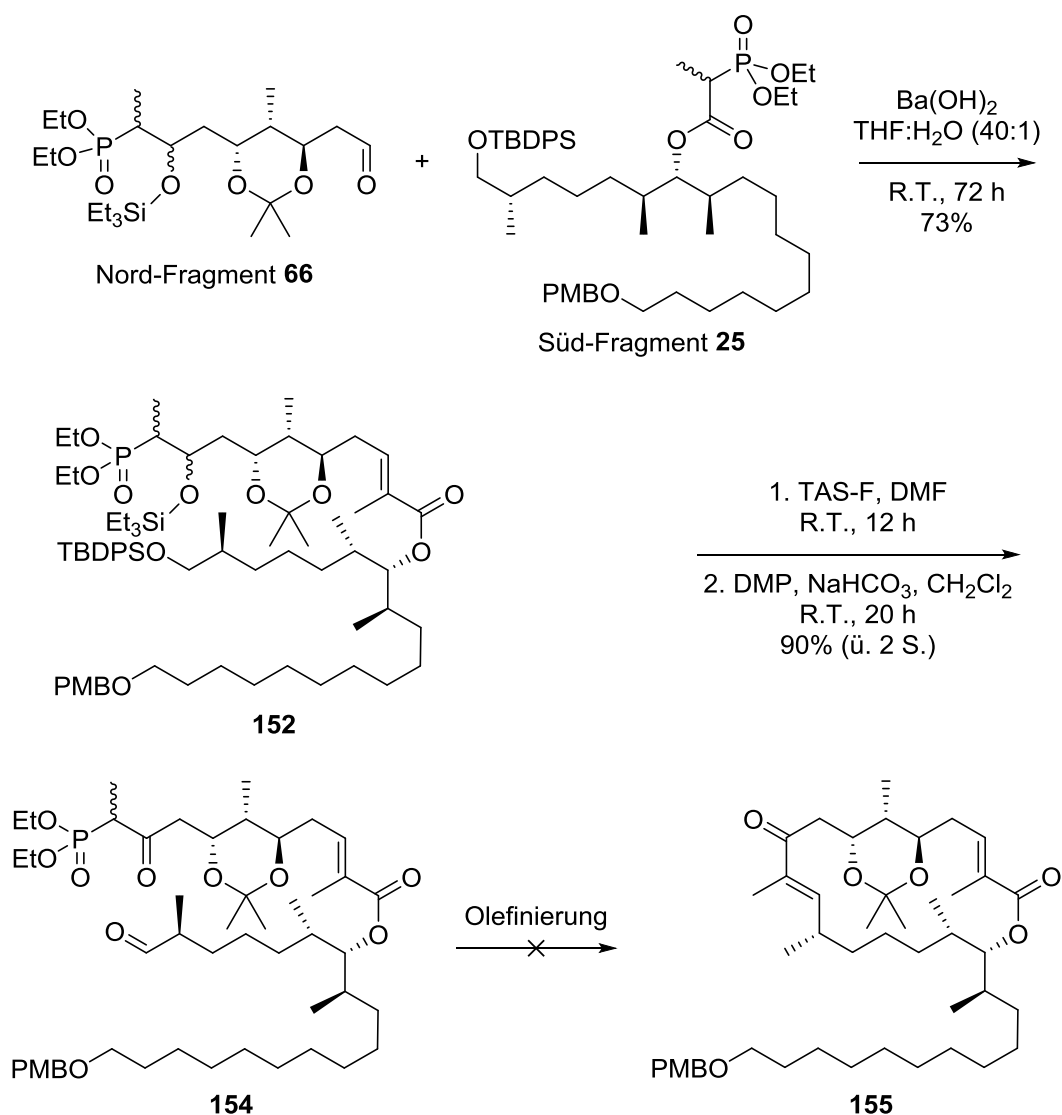


Schema 118: Zusammenfassung der Synthese des Süd-Fragments von Marshall-Produkt **83** in das Ketophosphonat **25**.

Das Süd-Fragment wurde über 13 Stufen mit 18% Gesamtausbeute aufgebaut.

15.3 Verbindung von Nord-Fragment **66** und Süd-Fragment **25**

Das Nord-Fragment **66** und Süd-Fragment **25** wurden in einer Wittig-Horner-Olefinierung mittels Bariumhydroxid mit 73% Ausbeute miteinander verbunden. Die TBDPS- und TES-Schutzgruppen des Produkts **152** wurden mit TAS-F (Tris(dimethylamin)sulfoniumdifluortrimethylsilicat) abgespalten und das Hydroxyphosphonat und der primäre Alkohol wurden mit Dess-Martin-Periodinan zum Ketophosphonat beziehungsweise zum Aldehyd **154** oxidiert (Schema 119).



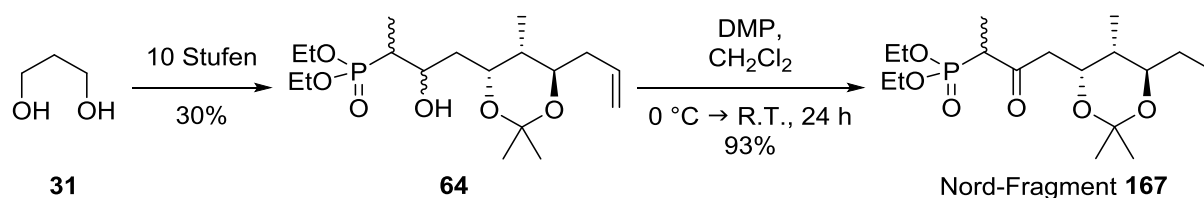
Schema 119: Erste drei Stufen des End-Games zur Sorangiolid A Totalsynthese.

Es wurde versucht, den Ringschluss mittels einer Wittig-Horner-Olefinierung durchzuführen. Es fand keine Zyklisierung statt. Computergestützte Berechnungen ließen vermuten, dass die Anwesenheit des Acetonids die Zyklisierung verhindert.

15.4 Erweiterte Nord-Fragment Synthese

Die ersten elf Stufen der Synthese blieben unverändert. Hydroxyphosphonat **64** wurde mit Dess-Martin-Periodinan zum Ketophosphonat oxidiert und die gewünschte Verbindung **167** in 93% Ausbeute erhalten.

Das neue Nord-Fragment wurde über elf Stufen in 27% Ausbeute aufgebaut. In Schema 120 sind die modifizierten Schritte der Synthese zusammengefasst.

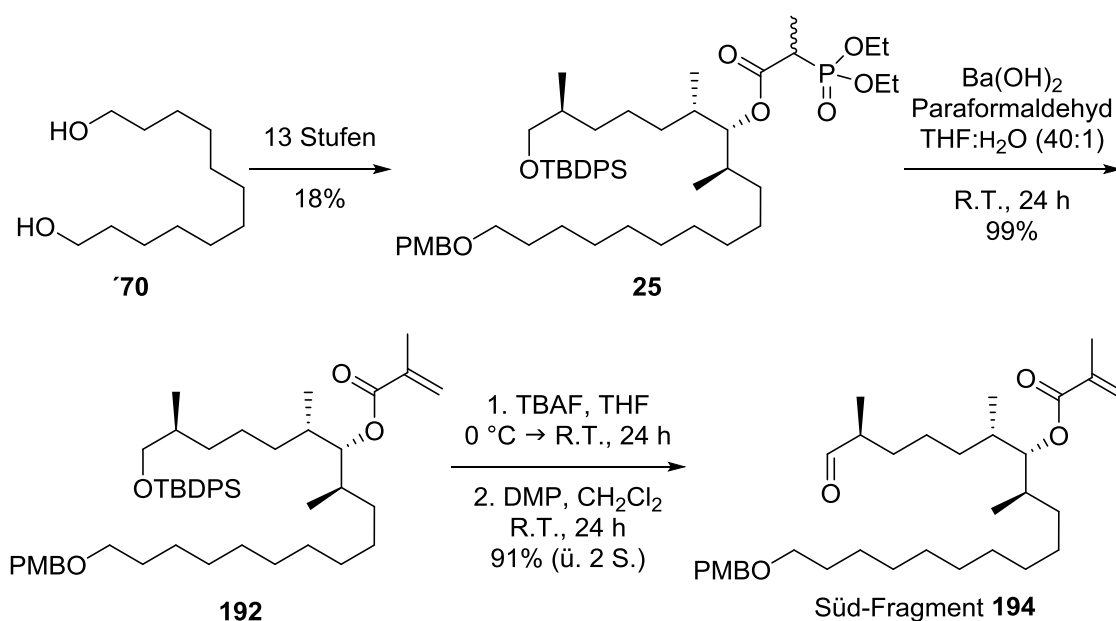
Schema 120: Zusammenfassung der Synthese des modifizierten Nord-Fragments **167**.

15.5 Erweiterte Süd-Fragment Synthese

Die Synthese des neuen Süd-Fragments beruht auf den dreizehn Stufen, die bereits im vorherigen Kapitel (15.2) beschrieben worden sind.

Anschließend reagierte Ketophosphonat **25** mit Paraformaldehyd in einer Wittig-Horner-Olefinierung. Die TBDPS-Gruppe des Produkts **192** wurde mit Tetrabutylammoniumfluorid abgespalten und Alkohol **193** mit Dess-Martin-Periodinan zum Aldehyd **194** oxidiert.

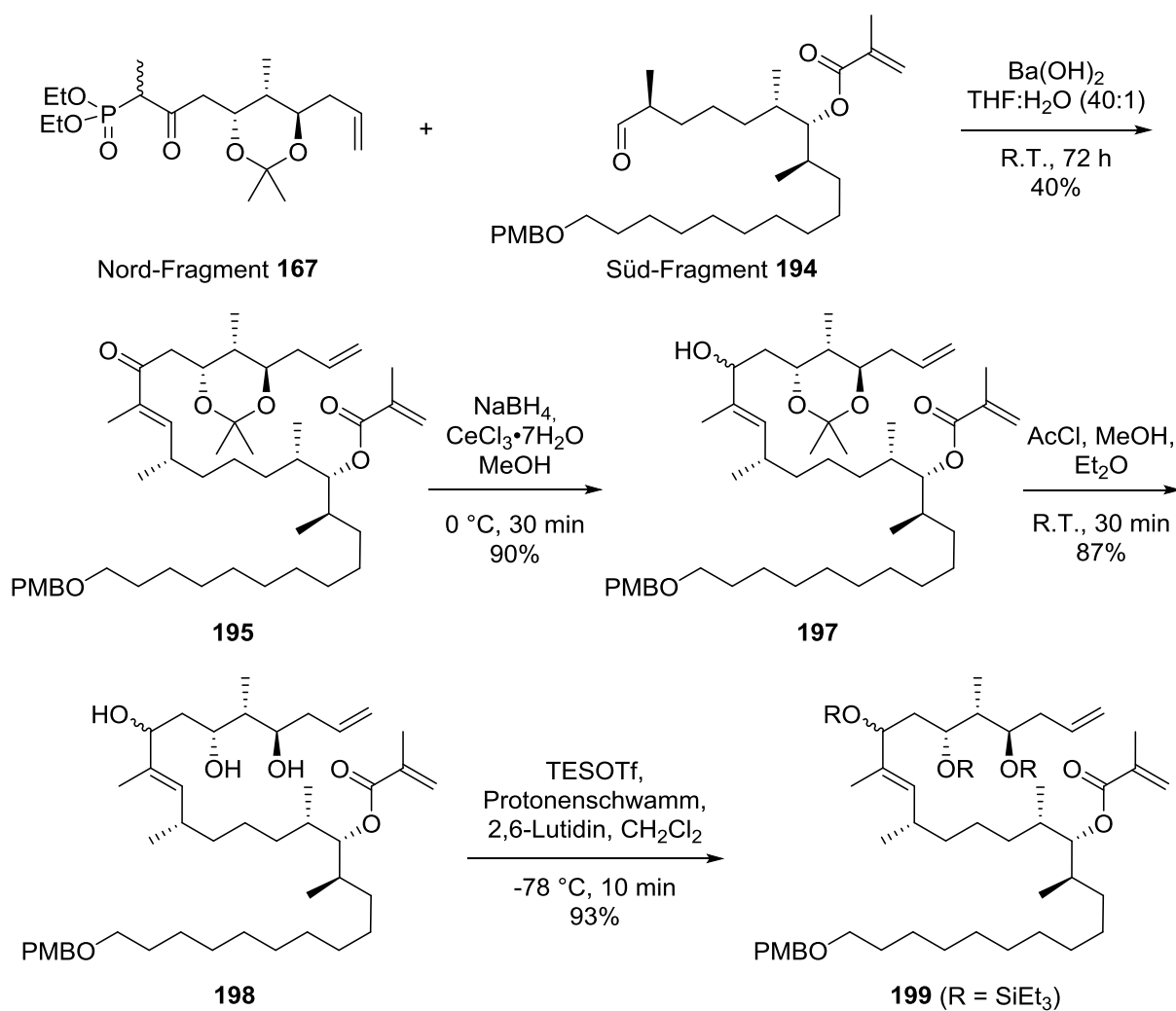
Das neue Süd-Fragment wurde über 16 Stufen in 14% Gesamtausbeute aufgebaut. Dies ist in Schema 121 zusammengefasst.



Schema 121: Zusammenfassung der Synthese des neuen Süd-Fragments (5).

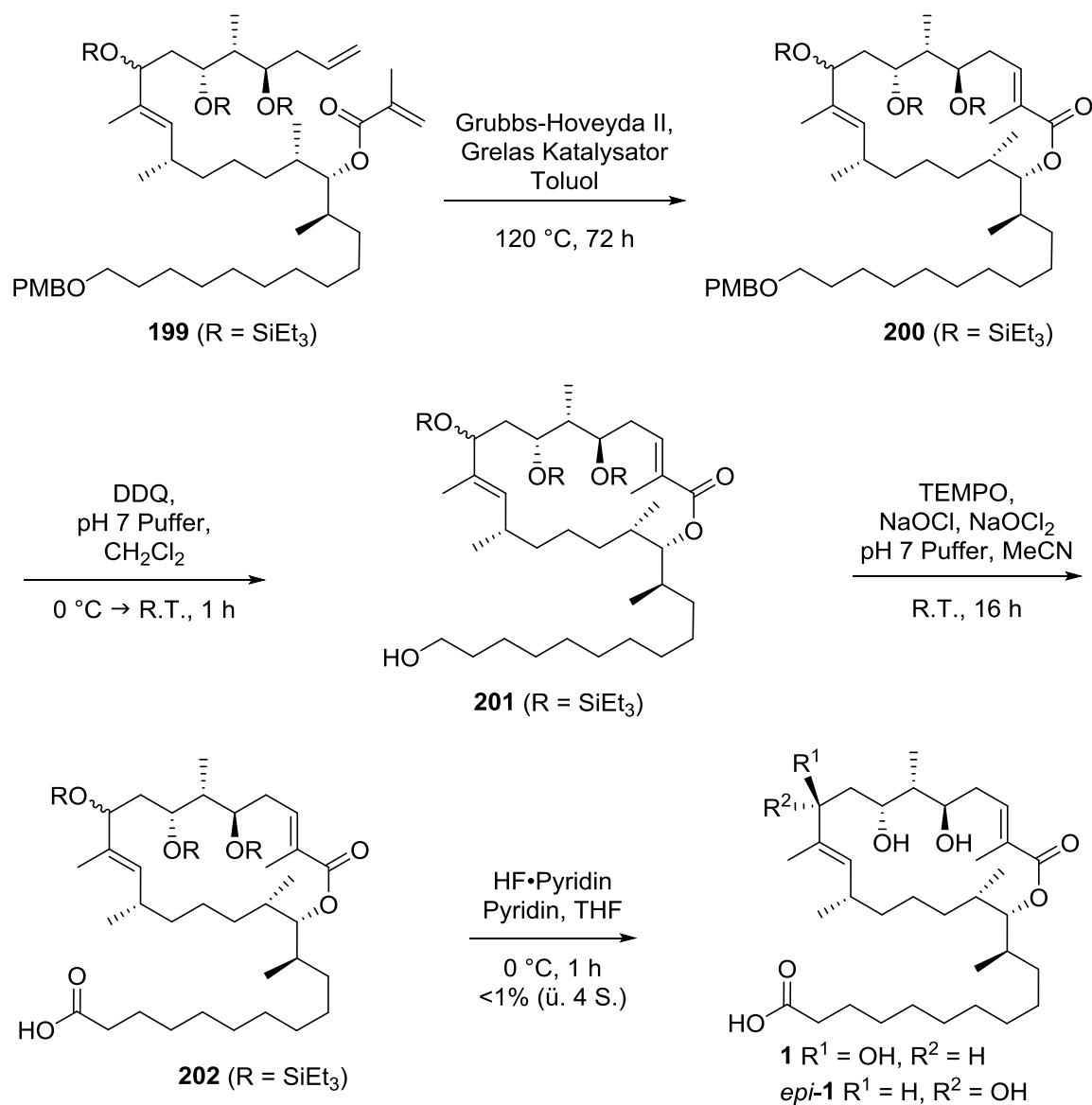
15.6 Verbindung von Nord-Fragment 167 und Süd-Fragmente 194 und Abschluss der Synthese

Das modifizierte Nord-Fragment **167** und Süd-Fragment **194** wurden in einer Wittig-Horner-Olefinierung mittels Bariumhydroxid mit 40% Ausbeute verbunden. Keton **195** wurde unselektiv mit Natriumborhydrid und Cer^{III}chlorid zu Alkohol **197** reduziert und die Acetonid-Schutzgruppe mittels verdünntem und wasserfreiem Chlorwasserstoff in Methanol abgespalten. Der gewünschte freie Alkohol **198** wurde in 78% Ausbeute über zwei Stufen isoliert. Triol **198** wurde mit TES geschützt und Verbindung **199** wurde in 93% Ausbeute erhalten. Dies ist in Schema 122 zusammengefasst.



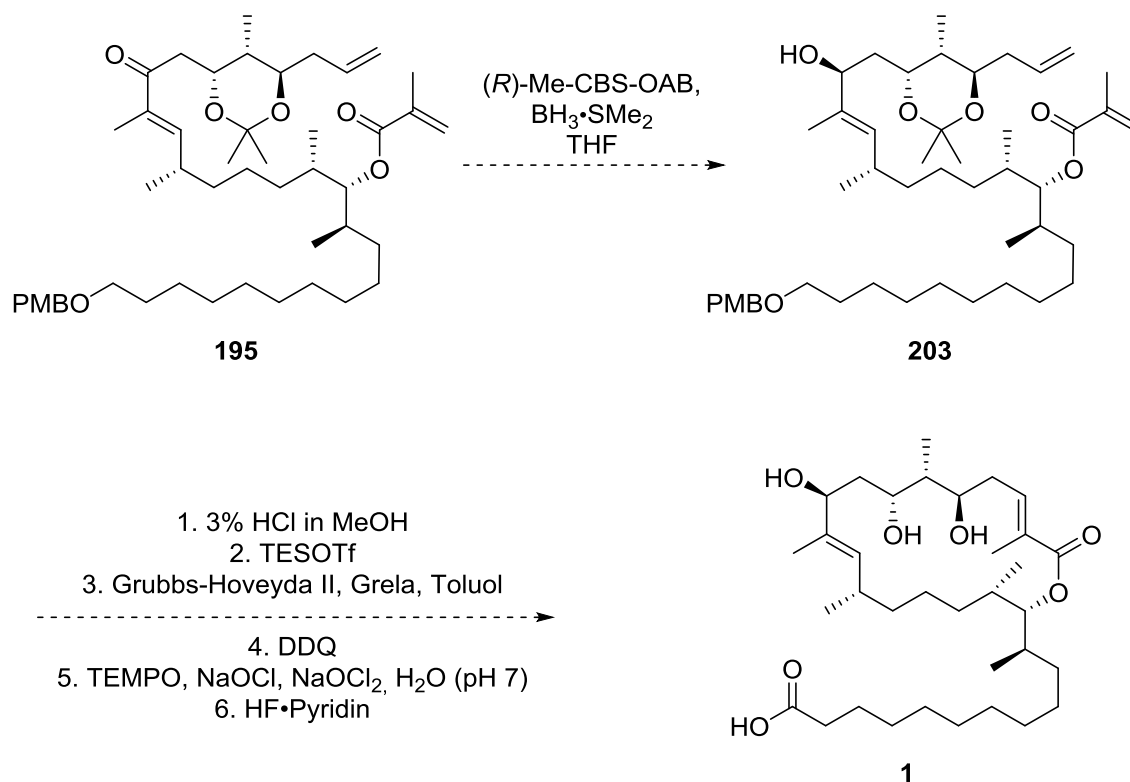
Schema 122: Zusammenfassung der Kupplung zwischen Nord-Fragment **167** und Süd-Fragment **194**.

Verbindung **199** wurde mittels einer Ringschluss-Metathese mit einer Mischung aus Grubbs-Hoveyda II und Grelas Katalysatoren in Lacton **200** zyklisiert. Die PMB-Schutzgruppe wurde mit DDQ abgespaltet und Alkohol **201** erhalten. Alkohol **201** wurde mittels einer Zhao-Anelli-Oxidation zu Carbonsäure **202** umgesetzt. Schließlich wurde Sorangiolid A (**1**) nach der TES-Schutzgruppenabspaltung mittels Hydrogenfluorid-Pyridin-Komplex und nach HPLC-Reinigungen in weniger als 1% Ausbeute über vier Stufen nach der TES-Schutzgruppeneinführung erhalten (Schema 123).

Schema 123: Zyklisierung von Verbindung **199** und Abschluss der Totalsynthese.

16 Ausblick

Die Reduktion des Ketons in **C20** wurde unselektiv mit Natriumborhydrid durchgeführt. Um die Synthese des Sorangiolids **A** (**1**) komplett asymmetrisch durchzuführen, müsste eine Corey-Bakshi-Shibata-Reduktion mit (*R*)-2-Methyl-CBS-oxazaborolidin eingesetzt werden.^[193] Die übrigen sechs Stufen blieben unverändert (Schema 124).



Schema 124: Ausblick der asymmetrischen Sorangiolid A Totalsynthese.

Nach der erfolgreichen Sorangiolid A Totalsynthese könnten weitere Eigenschaften des synthetisierten und extrahierten Naturstoffes verglichen werden. So könnte zum Beispiel die biologische Aktivität untersucht werden.

Die biologische Aktivität des synthetischen Sorangiolids **A** (**1**) sowie der Derivat mit unterschiedlich konfigurierter Doppelbindung Verbindung **204** könnten überprüft und mit natürlichem Sorangiolid **A** (**1**) verglichen werden.

Weitere Derivate des Sorangiolid **A** könnten synthetisiert werden, um die antibiotische Aktivität zu erhöhen. Auch kann in einer modifizierten Synthese Sorangiolid **B** erschlossen werden.

17 Experimenteller Teil

17.1 Allgemeines

Alle hier aufgeführten Reaktionen wurden unter Schutzgasatmosphäre (Stickstoff, Argon) durchgeführt. Bei luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurde die Schlenk-Technik angewendet. Die Glasgeräte wurden dafür zuvor unter Vakuum ausgeheizt und vor dem Gebrauch mit Inertgas (Stickstoff, Argon) gespült. Die verwendeten Spritzen wurden ebenfalls vor Gebrauch mit Inertgas gespült. Bei allen Reaktionen wurden Magnetrührer verwendet.

Absolute Lösungsmittel: Dichlormethan wurde über Calciumhydrid refluxiert und destilliert. Tetrahydrofuran wurde über Natrium mit Benzophenon als Indikator refluxiert und destilliert. Dichlormethan, Diethylether, Toluol und Tetrahydrofuran wurden teilweise aus einem Lösungsmittelschrank MB SPS der Firma Braun entnommen. Filter- und Trocknungsmaterialien entsprechen den von der Firma Braun angegebenen Spezifikationen. Weitere absolute Lösungsmittel wurden bei Acros oder Fluka gekauft und wie erhalten eingesetzt.

Säulenchromatographie wurde mit Kieselgel 60M der Firma Macherey-Nagel (Korngröße: 40-63 μm Durchmesser) unter leichtem Überdruck durchgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel und deren Zusammensetzungen sind angegeben.

Dünnschichtchromatographie wurde auf mit Kieselgel beschichteten Aluminiumfolien 60 F₂₅₄ der Firma Merck (Schichtdicke: 0.2 mm) durchgeführt. Die Indikation erfolgte mittels UV-Lampe bei λ 254 nm und mit Kaliumpermanganat-, Vanillin-, 2,4-Dinitrophenylhydrazin- und Cer^{IV}-Tauchreagenzien.

¹H-NMR-Spektren wurden an einem 200 MHz Magneten mit DPX-Konsole, 300 MHz Magneten mit Avance Konsole, 400 MHz Magneten mit Avance-Konsole und Prodigy Probenkopf sowie einem 500 MHz Magneten mit DPX-Konsole und Cryo TCI Probenkopf der Firma Bruker aufgenommen. Als Lösungsmittel wurden Deuteriochloroform (CDCl₃), Deuterobenzol (C₆D₆), Deuterodimethylsulfoxid ((CD₃)₂SO) und Deuteromethanols (CD₃OD) verwendet. Als Kalibrierungsstandard diente das Restprotonensignal des Deuteriochloroforms, Deuterobenzols, Deuterodimethylsulfoxids und Deuteromethanols jeweils bei δ 7.26, 7.16, 2.50 und 3.35 ppm. Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm und die Kopplungskonstante J in Hz angegeben. Für die Signalmultiplizitäten werden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, p = Pentett, h = heptett, m = Multipllett, b = breit.

¹³C-NMR-Spektren wurden mit einem 400MHz Magneten mit Avance-Konsole und Prodigy Probenkopf sowie einem 500 MHz Magneten mit DPX-Konsole und Cryo TCI Probenkopf der Firma Bruker aufgenommen. Als Lösungsmittel wurden Deuteriochloroform, Deuterobenzol und Deuterodimethylsulfoxid verwendet. Als Kalibrierungsstandard diente das Signal des Deuteriochloroforms, Deuterobenzols und Deuterodimethylsulfoxids jeweils bei δ 77.16, 128.06 und 39.52 ppm. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm angegeben.

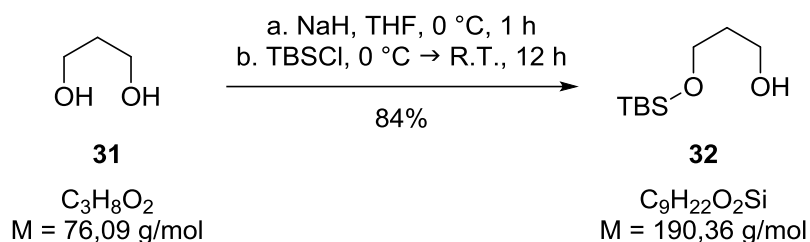
Die Elektronenspray-Massenspektren (ESI-MS) wurden mit einem Micromass LCT der Firma Waters gemessen. Die Injektion erfolgt im Loop-Modus in einer HPLC-Anlage der Firma Waters (Alliance 2695).

Die Drehwerte $[\alpha]$ wurden mit dem Polarimeter des Typs Perkin-Elmer 341 bestimmt. Es wurde bei 20 °C mit absolutem Chloroform (Uvasol®) der Firma Merck bei einer Wellenlänge von λ 589.3 nm (Natrium D-Linie) in einer 1 mL Quarzglaszelle gemessen. Die Drehwerte sind in Grad ° und die Konzentration c in g/100 mL angegeben.

17.2 Synthese des Nord-Fragments

17.2.1 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 3.1

Alkohol **32**



Natriumhydrid (60%ig in Mineralöl; 8.35 g, 208.7 mmol) wird mit Petrolether gewaschen und unter Vakuum getrocknet. Zu einer Suspension aus Natriumhydrid in Tetrahydrofuran (150 mL) wird bei 0 °C 1,3-Propandiol (**31**) (15.0 mL, 15.80 g, 207.6 mmol) gegeben. Nach 60 Minuten wird *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (32.036 g, 206.820 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht von 0 °C auf Raumtemperatur (22 °C) langsam erwärmt. Anschließend wird die Reaktion durch die Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (100 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 x 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (100 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Destillation unter vermindertem Druck ($P = 6 \cdot 10^{-2} \text{ mbar}$, $\theta_{\text{eb}}(P_{\text{ver}}) = 48\text{-}51 \text{ }^\circ\text{C}$) wird Alkohol **32** (32.6 g, 171.3 mmol, 84%) erhalten.

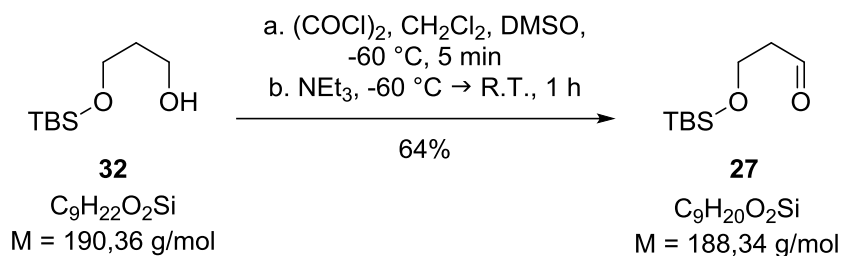
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.91 – 3.74 (m, 4H), 2.55 (t, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 1H), 1.79 (dd, $J = 11.2, 5.6 \text{ Hz}$, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 6H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 63.0, 62.5, 34.3, 26.0, 18.3, -5.4 ppm.

ESI ($\text{C}_9\text{H}_{23}\text{O}_2\text{Si}$ [$\text{M}+\text{H}^+$]) berechnet: 191.1467, gefunden: 191.1467.

R_f (PE:EE – 4:1) 0.38.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[31]

Aldehyd **27**

Zu einer Lösung von Oxalylchlorid (1.30 mL, 1.89 g, 14.3 mmol) in Dichlormethan (30 mL) wird bei $-60 \text{ }^\circ\text{C}$ eine Lösung aus Dimethylsulfoxid (2.1 mL, 2.31 g, 29.5 mmol) in Dichlormethan (4.0 mL), Alkohol **32** (2.31 g, 12.0 mmol) und Triethylamin (8.7 mL, 6.350 g, 62.763 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird eine Stunde bei $-60 \text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Durch die Zugabe von Wasser (20 mL) wird die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (20 mL), Wasser (20 mL) und wiederholt mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (20 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Mischung wird über eine kurze Kieselgursäule abfiltriert und mit Dichlormethan gewaschen. Nach Destillation unter vermindertem Druck ($P = 22 \text{ mbar}$, $\theta_{\text{eb}} (P_{\text{ver}}) = 82 \text{ }^\circ\text{C}$) wird Aldehyd **27** (1.45 g, 7.7 mmol, 64%) erhalten.

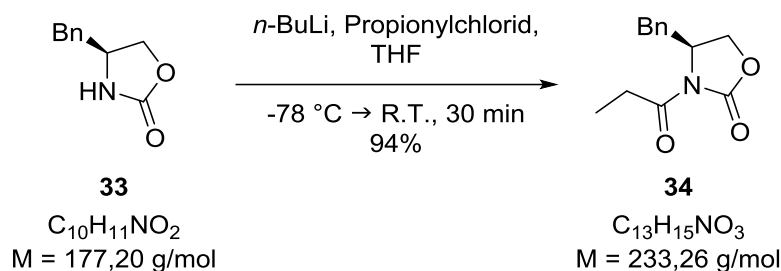
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.80 (t, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.99 (t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H), 2.60 (td, $J = 6.0, 2.1 \text{ Hz}$, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.07 (s, 6H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 202.1, 57.5, 46.7, 25.9, 18.3, -5.3 ppm.

ESI ($\text{C}_9\text{H}_{20}\text{O}_2\text{SiNa}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 211.1130, gefunden: 211.1131.

R_f (PE:EE – 6:1) 0.47.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[32]

(S)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on (34)

Zu einer Lösung von (S)-4-Benzyl-2-oxazolidinon (**33**) (20.0 g, 110.7 mmol) in Tetrahydrofuran (375 mL) wird bei -78 °C *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 55.0 mL, 137.5 mmol) langsam zugetropft. Anschließend wird Propionylchlorid (12.50 mL, 13.24 g, 140.2 mmol) zugegeben und die trübe Lösung wird eine Stunde bei -78 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird von -78 °C auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 30 Minuten gerührt. Durch die Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (300 mL) wird die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit wässriger Natriumhydroxid-Lösung (1 M, 100 mL) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (100 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand (38.5 g) wird 16 Stunden bei -18 °C gelagert und anschließend mit *n*-Hexan gewaschen, wobei das Produkt (S)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on (**34**) (23.65 g, 101.4 mmol, 94%) erhalten wird.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.27 (m, 3H), 7.23 – 7.19 (m, 2H), 4.68 (ddd, $J = 10.6, 6.9, 3.2\text{ Hz}$, 1H), 4.25 – 4.13 (m, 2H), 3.31 (dd, $J = 13.4, 3.3\text{ Hz}$, 1H), 3.06 – 2.86 (m, 2H), 2.77 (dd, $J = 13.3, 9.6\text{ Hz}$, 1H), 1.21 (t, $J = 7.3\text{ Hz}$, 3H) ppm.

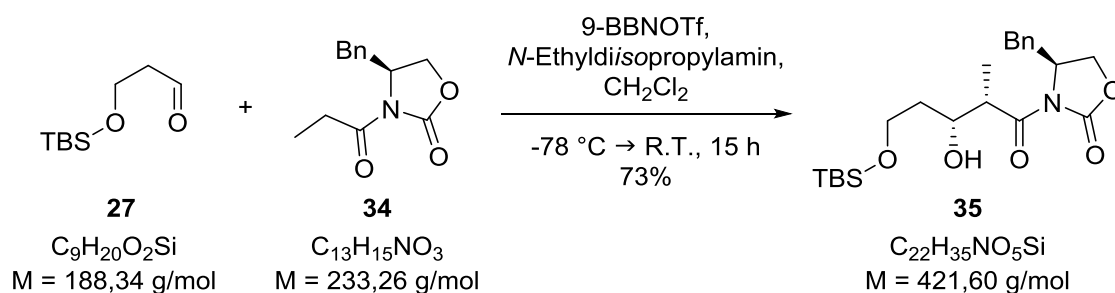
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 174.2, 153.7, 135.5, 129.6, 129.1, 127.5, 66.4, 55.3, 38.1, 29.4, 8.4 ppm.

ESI ($\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 256.0950, gefunden: 256.0952.

R_f (PE:EE – 4:1) 0.44.

$[\alpha]_{589}^{20} = +59$ (c 1.03, CHCl_3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[34]

Aldolprodukt **35**

Zu einer Lösung von (*S*)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on (**34**) (1.12 g, 4.732 mmol) in Dichlormethan (22 mL) wird bei -78°C 9-Borabicyclo[3.3.1]nonyltrifluormethansulfonat-Lösung (0.5 M in Hexan; 10.5 mL, 5.25 mmol) und *N*-Ethyldiisopropylamin (1.2 mL, 0.89 g, 6.855 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 30 Minuten bei -78°C gerührt, auf 0°C erwärmt und 2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Die Lösung wird anschließend wieder auf -78°C gekühlt und es wird Aldehyd **27** (1.047 g, 5.504 mmol) gelöst in Dichlormethan (6.0 mL) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird über Nacht langsam von -78°C auf Raumtemperatur (20°C) erwärmt und weiter gerührt. Die Lösung wird auf 0°C gekühlt und es wird Methanol (20 mL) und eine Pufferlösung aus Dikaliumhydrogenphosphat und Phosphorsäure (pH 7, 1.0 M, 4.5 mL) zugegeben. Anschließend werden 9 mL einer Mischung aus Methanol und 30%iger-Wasserstoffperoxid-Lösung (1:1) zugetropft. Die trübe Reaktionsmischung wird zwei Stunden weitergerührt. Durch die Zugabe von Wasser (20 mL) und Dichlormethan (20 mL) wird die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert (2 x 20 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (50 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 3:1) wird Aldolprodukt **35** (1.45 g, 3.44 mmol, 73%) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.27 (m, 3H), 7.23 – 7.17 (m, 2H), 4.70 (ddt, $J = 10.4, 6.8, 3.3$ Hz, 1H), 4.26 – 4.15 (m, 3H), 3.93 – 3.75 (m, 3H), 3.55 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.28 (dd, $J = 13.3, 3.3$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J = 13.3, 9.6$ Hz, 1H), 1.85 – 1.61 (m, 2H), 1.28 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 6H) ppm.

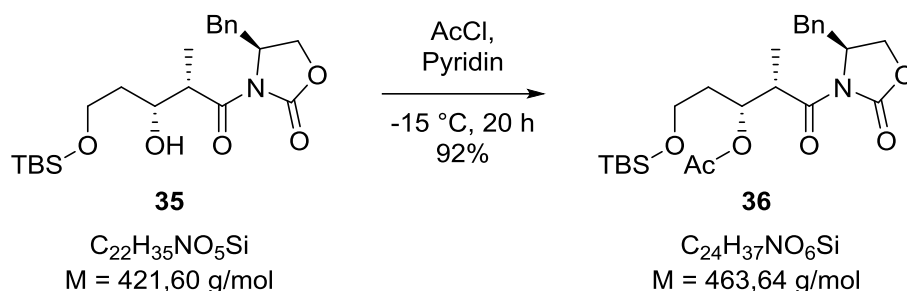
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 176.6, 153.3, 135.4, 129.6, 129.1, 127.5, 71.4, 66.3, 62.1, 55.5, 43.0, 38.0, 36.1, 26.0, 18.3, 11.4, -5.4 ppm.

ESI ($\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{NO}_5\text{SiNa}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 444.2182, gefunden: 444.2180.

R_f (PE:EE – 4:1) 0.30.

$[\alpha]_{589}^{20} = +59$ (c 1.80, CH_2Cl_2).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[35, 36]

Acetat **36**

Zu einer Lösung von Aldolprodukt **35** (2.85 mg, 6.62 mmol) in Pyridin (20 mL) wird bei $-15\text{ }^\circ\text{C}$ langsam Acetylchlorid (1.60 mL, 1.77 mg, 22.3 mmol) getropft. Die Lösung wird 20 Stunden bei Raumtemperatur ($21\text{ }^\circ\text{C}$) gerührt. Durch die Zugabe von Ethylacetat (20 mL) wird die Reaktion beendet. Die organische Phase wird mit Wasser (20 mL) und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (20 mL) gewaschen. Die Phasen werden getrennt und die vereinigten organischen Phasen werden mit Salzsäure-Lösung (1 M, 3 x 15 mL) und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (20 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 4:1) wird Acetat **36** (2.82 mg, 6.09 mmol, 92%) erhalten.

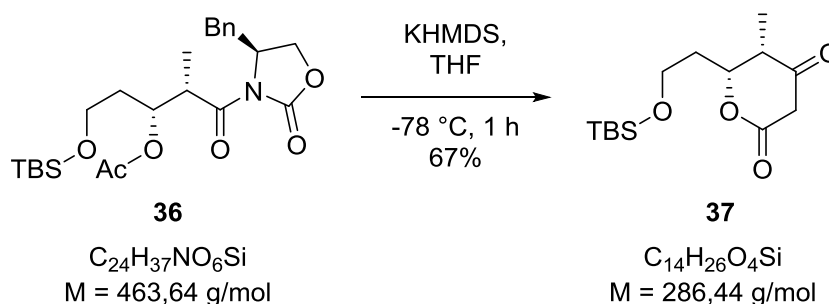
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38 – 7.14 (m, 5H), 5.34 (td, $J = 6.5, 3.3 \text{ Hz}$, 1H), 4.55 (dddd, $J = 9.8, 7.5, 3.2, 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.25 (t, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 4.14 (dd, $J = 8.9, 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 4.00 (qd, $J = 6.9, 3.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.68 – 3.53 (m, 2H), 3.27 (dd, $J = 13.4, 3.2 \text{ Hz}$, 1H), 2.76 (dd, $J = 13.3, 9.8 \text{ Hz}$, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.84 (dd, $J = 12.9, 6.7 \text{ Hz}$, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.21 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H), 0.88 (d, $J = 2.8 \text{ Hz}$, 9H), 0.02 (d, $J = 3.1 \text{ Hz}$, 6H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 174.2, 170.9, 153.8, 135.6, 129.6, 129.0, 127.4, 71.1, 66.5, 59.5, 56.1, 41.6, 38.1, 35.4, 26.0, 21.0, 18.3, 10.2, -5.3, -5.4 ppm.

ESI ($\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{O}_6\text{NSiNa}$ [$M+\text{Na}^+$]) berechnet: 486.2288, gefunden: 486.2372.

R_f (PE:EE – 4:1) 0.41.

$[\alpha]_{589}^{20} = +64$ (c 0.82, CH_2Cl_2).

Lacton **37**

Zu einer Lösung von Kalium-bis-(trimethylsilyl)-amid (0.5 M in Toluol; 5.0 mL, 2.5 mmol) in Tetrahydrofuran (8.0 mL) wird bei $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ eine Lösung aus Acetat **36** (395.6 mg, 0.84 mmol) in Tetrahydrofuran (8.0 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Durch die Zugabe von 48 mL einer Mischung aus gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung, Methanol und Wasser (1:2:1) wird die Reaktion beendet. Es wird Ethylacetat (30 mL) zugegeben und der pH-Wert unter Zusatz von Salzsäure-Lösung (0.3 M) auf pH 2 eingestellt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (20 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 1:1) wird Lacton **37** (160 mg, 0.56 mmol, 67%) erhalten.

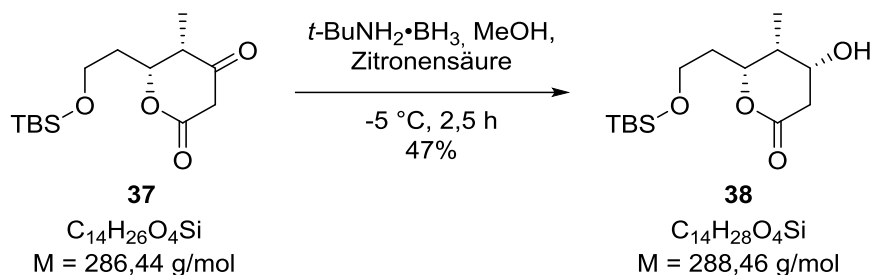
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.88 (tdt, $J = 4.3, 3.5, 0.7$, 1H), 3.91 – 3.72 (m, 2H), 3.49 (dd, $J = 55.6, 19.4$ Hz, 2H), 2.68 (qd, $J = 7.4, 3.3$ Hz, 1H), 1.95 – 1.73 (m, 2H), 1.16 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 2.7$ Hz, 9H), 0.06 (d, $J = 1.0$ Hz, 6H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 203.7, 167.5, 75.3, 58.5, 45.9, 45.6, 33.9, 26.0, 18.4, 9.6, -5.3 ppm.

ESI ($C_{14}H_{26}O_4SiNa$ [$M+Na^+$]) berechnet: 309.1498, gefunden: 309.1497.

R_f (PE:EE – 1:1) 0.33.

$[\alpha]_{589}^{20} = +23$ (c 3.26, CHCl_3).

Alkohol **38**

Zu einer Lösung von Lacton **37** (31 mg, 0.11 mmol) in Methanol (1.0 mL) bei -5 °C werden eine Lösung aus Boran-*tert*-butylamin (30 mg, 0.20 mmol) in Methanol (1.0 mL) und Zitronensäure (1 M, 0.9 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 2.5 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Durch die Zugabe von Dichlormethan (7 mL) und Wasser (3 mL) wird die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird drei Mal mit Dichlormethan (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 3:2) wird Alkohol **38** (14 mg, 0.05 mmol, 47%) erhalten.

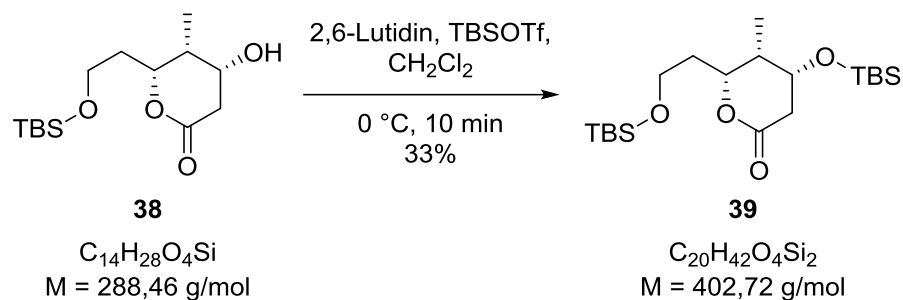
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.46 (ddd, $J = 8.9, 4.2, 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.25 (ttd, $J = 4.6, 4.0, 2.4$, 1H), 3.77 (dt, $J = 10.7, 4.7 \text{ Hz}$, 2H), 2.86 (dd, $J = 18.3, 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 2.47 (dd, $J = 18.3, 10.2 \text{ Hz}$, 1H), 2.15 (ddd, $J = 7.0, 4.5, 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 2.05 – 1.84 (m, 1H), 1.73 (dddd, $J = 14.2, 8.5, 5.9, 4.4 \text{ Hz}$, 1H), 0.96 (d, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 6H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 170.4, 67.3, 59.0, 37.0, 35.5, 29.8, 26.0, 18.4, 4.5, -5.2 ppm.

ESI ($\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{SiNa}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 311.1655, gefunden: 311.1654.

R_f (PE:EE – 3:2) 0.24.

$[\alpha]_{589}^{20} = +17$ (c 2.80, CHCl_3).

Lacton **39**

Zu einer Lösung von Alkohol **38** (152 mg, 0.52 mmol) in Dichlormethan (5.0 mL) wird bei 0 °C 2,6-Lutidin (190 μL , 1.62 mmol) und *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat (300 μL , 1.29 mmol) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 10 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Durch die Zugabe von 5%iger wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 mL) bei 0 °C wird die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit Salzsäure-Lösung (1 M, 10 mL) und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 8:1) wird Lacton **39** (69.1 mg, 0.17 mmol, 33%) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.66 (dt, $J = 9.5, 3.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.37 (ddd, $J = 8.5, 4.6, 1.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.76 (dd, $J = 6.6, 4.3 \text{ Hz}$, 2H), 2.65 – 2.23 (m, 2H), 2.00 – 1.64 (m, 3H), 0.96 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.10 (s, 6H), 0.05 (s, 6H) ppm.

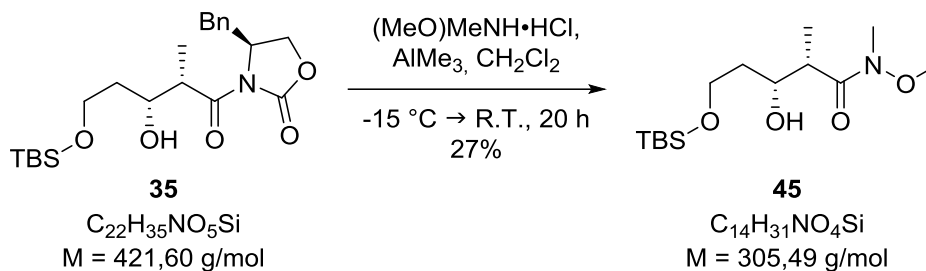
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 173.0, 171.2, 70.8, 59.6, 59.0, 49.1, 37.8, 37.5, 36.0, 35.3, 34.4, 30.7, 29.9, 26.1, 25.8, 18.4, 18.0, 14.7, 14.3, 4.8, -3.4, -4.0, -4.8, -5.2 ppm.

ESI ($\text{C}_{20}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{Si}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 425.2519, gefunden: 425.2519.

R_f (PE:EE – 3:2) 0.72.

$[\alpha]_{589}^{20} = +3$ (c 1.06, CHCl_3).

17.2.2 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 3.2

Weinreb-Amid **45**

Zu einer Lösung von Weinreb-Salz (74.5 mg, 0.75 mmol) in Dichlormethan (1.5 mL) wird bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ langsam Trimethylaluminium-Lösung (2 M in Heptan, 250 μL , 0.500 mmol) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur ($21\text{ }^\circ\text{C}$) erwärmt und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Die Lösung wird anschließend wieder auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und es wird eine Lösung von Aldolprodukt **35** (110.6 mg, 0.261 mmol) in Dichlormethan (1.5 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht langsam von $-20\text{ }^\circ\text{C}$ auf Raumtemperatur ($20\text{ }^\circ\text{C}$) erwärmt und weiter gerührt. Die Lösung wird anschließend auf $-10\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und durch die Zugabe von gesättigter wässriger Rochelle Salz-Lösung (3 mL) wird die Reaktion beendet. Die Mischung wird eine Stunde gerührt und anschließend werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (2 x 5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (5 mL) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 4:1) wird Weinreb-Amid **45** (21.9 mg, 0.07 mmol, 27%) erhalten.

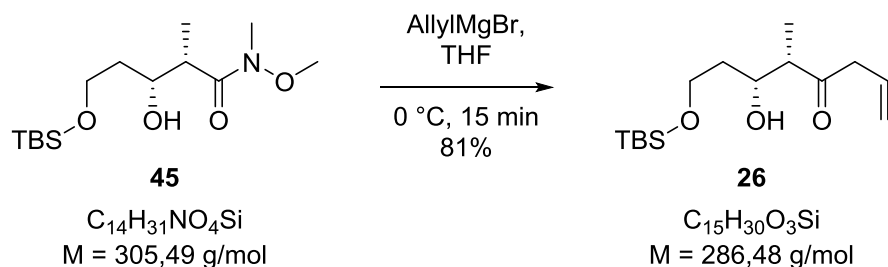
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.07 – 3.96 (m, 1H), 3.89 – 3.75 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.95 (s, 1H), 1.78 – 1.52 (m, 2H), 1.20 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 6H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 177.8, 71.4, 61.9, 61.7, 40.0, 36.4, 32.0, 26.0, 18.3, 11.9, -5.3 ppm.

ESI ($\text{C}_{14}\text{H}_{32}\text{NO}_4\text{Si}$ [$\text{M}+\text{H}^+$]) berechnet: 306.2101, gefunden: 306.1755.

R_f (PE:EE – 4:1) 0.26.

$[\alpha]_{589}^{20} = +12$ (c 1.61, CHCl_3).

Keton **26**

Zu einer Lösung von Weinreb-Amid **45** (38.9 mg, 0.13 mmol) in Tetrahydrofuran (1.50 mL) wird bei 0 °C langsam Allylmagnesiumbromid (1 M in Diethylether, 400 µL, 0.40 mmol) getropft. Die Lösung wird 15 Minuten bei 0 °C gerührt. Durch die Zugabe der Reaktionsmischung in eine Mischung aus gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (14 mL) und Eisessig (1.5 mL) bei 0 °C wird die Reaktion beendet. Diese Mischung wird bei 0 °C gerührt und anschließend werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (2 x 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (20 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Ohne weitere Reinigung wird Keton **26** (29.6 mg, 0.10 mmol, 81%) erhalten.

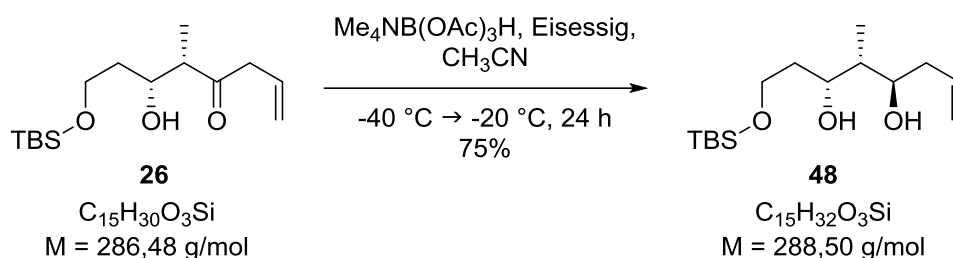
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.92 (ddt, $J = 17.2, 10.3, 6.9$ Hz, 1H), 5.16 (ddq, $J = 21.9, 17.1, 1.4$ Hz, 2H), 4.08 (ddd, $J = 9.2, 4.7, 2.9$ Hz, 1H), 3.92 – 3.75 (m, 2H), 3.58 (s, 1H), 3.29 (ddd, $J = 6.9, 2.9, 1.5$ Hz, 2H), 2.72 (qd, $J = 7.1, 4.8$ Hz, 1H), 1.71 – 1.51 (m, 2H), 1.14 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 6H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 212.5, 130.7, 118.9, 72.2, 62.6, 50.9, 47.4, 35.7, 29.8, 27.1, 26.0, 18.3, 11.5, -5.4 ppm.

ESI ($\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{SiNa}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 309.1862, gefunden: 309.1864.

R_f (PE:EE – 4:1) 0.56.

$[\alpha]_{589}^{20} = +5$ (c 1.00, CHCl_3).

Diol **48**

Zu einer Lösung von Tetramethylammonium Triacetoxyborhydrid (91.3 mg, 0.33 mmol) in Acetonitril (2.0 mL) und Eisessig (240 μL) bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ eine Lösung aus Keton **26** (29.6 mg, 0.10 mmol) in Acetonitril (1.5 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird von $-40\text{ }^\circ\text{C}$ auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und 24 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird von $-20\text{ }^\circ\text{C}$ auf Raumtemperatur ($21\text{ }^\circ\text{C}$) erwärmt und durch die Zugabe von 4-Hydroxy-2-butanon (0.6 mL) wird die Reaktion beendet. Die Mischung wird 10 Minuten gerührt und anschließend Acetonitril (6 mL), und Glycerol (6 mL) zugegeben. Die Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck entfernt. Es wird wässrige Natriumhydroxid-Lösung (2 M, 10 mL) zugegeben und die Mischung wird mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (20 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 4:1) wird Diol **48** (22.3 mg, 0.08 mmol, 75%) erhalten.

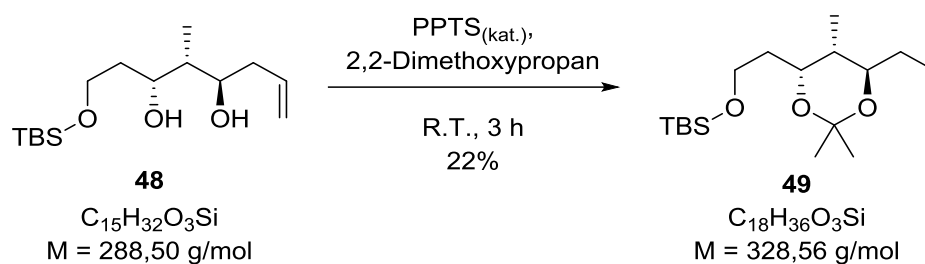
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.02 – 5.73 (m, 1H), 5.16 – 5.04 (m, 2H), 4.18 – 4.03 (m, 2H), 3.95 – 3.72 (m, 4H), 2.44 – 2.14 (m, 2H), 1.93 – 1.78 (m, 2H), 1.74 – 1.64 (m, 1H), 0.90 (d, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.08 (s, 6H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 135.4, 117.5, 74.7, 74.0, 63.5, 41.4, 40.2, 34.5, 28.6, 26.0, 12.2, -5.4 ppm.

ESI ($\text{C}_{15}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{SiNa}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 311.2018, gefunden: 311.2018.

R_f (PE:EE – 4:1) 0.37.

$[\alpha]_{589}^{20} = -16$ (c 0.91, CHCl_3).

Acetonid **49**

Zu einer Lösung von Diol **48** (4.1 mg, 0.014 mmol) in 2,2-Dimethoxypropan (2.0 mL) wird eine katalytische Menge Pyridiniumparatoluolsulfonat (0.6 mg, 0.002 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird drei Stunden gerührt. Der Überschuss von 2,2-Dimethoxypropan wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 9:1) wird Acetonid **49** (1.3 mg, 0.004 mmol, 22%) erhalten.

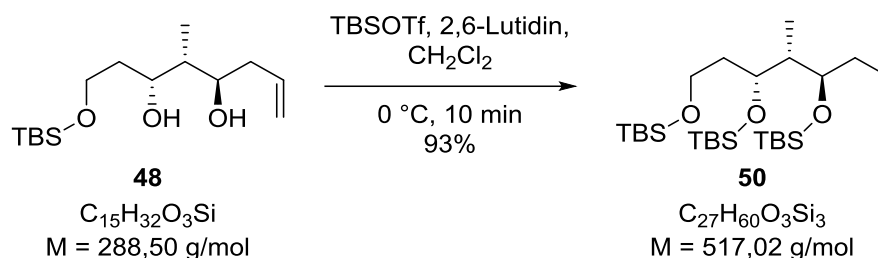
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 5.86 (ddt, $J = 17.1, 10.2, 6.8 \text{ Hz}$, 1H), 5.10 (ddt, $J = 12.3, 4.7, 1.5 \text{ Hz}$, 2H), 4.10 – 4.02 (m, 1H), 3.66 (dq, $J = 5.1, 3.4 \text{ Hz}$, 2H), 3.32 (td, $J = 7.5, 4.9 \text{ Hz}$, 1H), 2.28 (ddd, $J = 10.2, 4.9, 1.4 \text{ Hz}$, 2H), 1.74 – 1.58 (m, 3H), 1.33 (d, $J = 3.6 \text{ Hz}$, 6H), 0.89 (s, 9H), 0.84 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H), 0.04 (s, 6H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 135.5, 116.6, 100.7, 74.7, 65.5, 59.8, 39.5, 39.0, 34.0, 26.1, 25.2, 24.0, 12.1, -5.2 ppm.

ESI ($\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{SiNa}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 351.2331, gefunden: 351.2332.

R_f (PE:EE – 4:1) 0.90.

$[\alpha]_{589}^{20} = +2$ (c 0.90, CHCl_3).

TBS-geschütztem-Triol **50**

Zu einer Lösung von Diol **48** (22.3 mg, 0.07 mmol) in Dichlormethan (1.0 mL) wird bei 0 °C 2,6-Lutidin (50 µL, 46.3 mg, 0.43 mmol) und *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat (50 µL, 57.5 mg, 0.22 mmol) getropft. Die Reaktionsmischung wird zehn Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Durch die Zugabe von 5%iger-wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung bei 0 °C wird die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Salzsäure-Lösung (1 M, 5 mL) und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 49:1) wird TBS- geschütztes-Triol **50** (33.3 mg, 0.06 mmol, 93%) erhalten.

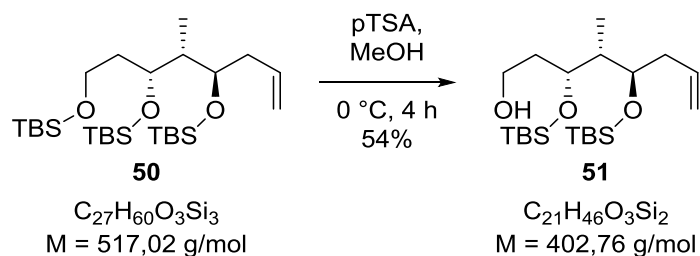
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.91 – 5.79 (m, 1H), 5.03 (dddd, $J = 9.0, 3.8, 2.9, 1.2 \text{ Hz}$, 2H), 3.82 (tdd, $J = 7.4, 5.4, 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.70 (ddd, $J = 6.8, 5.7, 3.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.65 – 3.59 (m, 2H), 2.34 – 2.09 (m, 2H), 1.73 (dq, $J = 12.8, 7.4 \text{ Hz}$, 2H), 1.63 (dt, $J = 11.9, 5.2 \text{ Hz}$, 1H), 0.90 – 0.87 (m, 27H), 0.83 (d, $J = 6.7, 3\text{H}$), 0.04 (s, 18H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 136.2, 116.4, 73.7, 70.9, 60.0, 44.0, 39.0, 37.7, 26.2, 26.1, 26.1, 25.8, 18.5, 18.4, 18.3, 9.5, -2.8, -3.6, -3.9, -4.0, -4.2, -5.1 ppm.

ESI ($\text{C}_{27}\text{H}_{60}\text{O}_3\text{Si}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 539.3748, gefunden: 539.3750.

R_f (PE – 1) 0.26.

$[\alpha]_{589}^{20} = +1$ (c 0.82, CHCl_3).

Alkohol **51**

Zu einer Lösung von TBS- geschütztem-Triol **50** (23.7 mg, 0.046 mmol) in Methanol (1.0 mL) wird bei 0 °C Toluol-4-sulfonsäure (0.4 mg, 0.002 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird vier Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Durch die Zugabe von Triethylamin (0.5 mL) bei 0 °C wird die Reaktion beendet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 9:1) wird Alkohol **51** (9.9 mg, 0.025 mmol, 54%) erhalten.

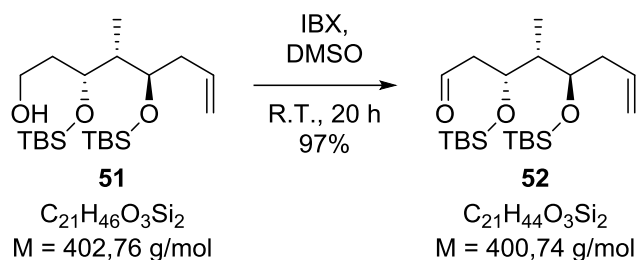
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.90 – 5.78 (m, 1H), 5.07 – 5.00 (m, 2H), 3.85 (ddd, $J = 10.9, 7.8, 3.7$ Hz, 2H), 3.74 – 3.64 (m, 2H), 2.23 – 2.09 (m, 2H), 1.94 – 1.66 (m, 3H), 0.93 – 0.85 (m, 21H), 0.13 – 0.03 (m, 12H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 136.0, 116.7, 73.3, 72.6, 71.8, 60.0, 43.4, 37.4, 36.9, 26.0, 10.5, -3.8, -4.0, -4.2 ppm.

ESI ($\text{C}_{21}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 425.2883, gefunden: 425.2881.

R_f (PE:EE – 4:1) 0.64.

$[\alpha]_{589}^{20} = +3$ (c 0.99, CHCl_3).

Aldehyd **52**

Zu einer Lösung von 2-Iodoxybenzoesäure (14.5 mg, 0.052 mmol) in Dimethylsulfoxid (0.30 mL) wird eine Lösung aus Alkohol **51** (9.1 mg, 0.023 mmol) in Dimethylsulfoxid (0.70 mL) getropft. Die Reaktionsmischung wird über Nacht gerührt. Durch die Zugabe von Wasser (40 mL) wird die Reaktion beendet. Die Reaktionsmischung wird mit Diethylether (3 x 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Ohne weitere Aufreinigung wird Aldehyd **52** (8.7 mg, 0.022 mmol, 97%) erhalten.

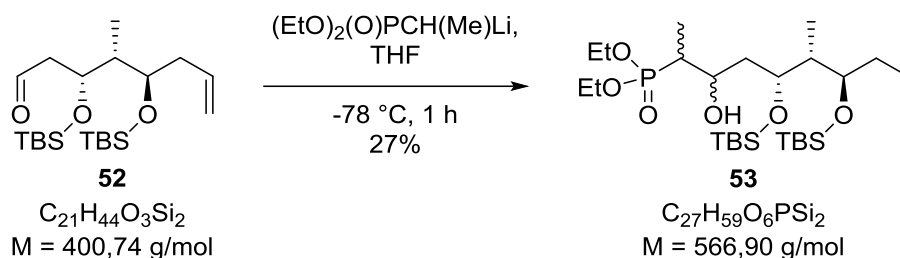
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.81 (dd, $J = 2.8, 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 5.89 – 5.65 (m, 1H), 5.13 – 4.98 (m, 2H), 4.24 – 4.15 (m, 1H), 3.70 (q, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 1H), 2.62 – 2.52 (m, 2H), 2.24 (dddd, $J = 11.5, 5.8, 3.5, 1.0 \text{ Hz}$, 2H), 1.75 – 1.69 (m, 1H), 0.93 – 0.84 (m, 21H), 0.13 – 0.03 (m, 12H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 202.2, 135.6, 116.9, 73.3, 69.5, 50.2, 45.1, 41.2, 37.8, 26.0, 10.5, -3.9, -4.2, -4.3 ppm.

ESI ($\text{C}_{21}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 423.2727, gefunden: 423.2728.

R_f (PE:EE – 9:1) 0.80.

$[\alpha]_{589}^{20} = +1$ (c 0.57, CHCl_3).

Hydroxyphosphonat **53**

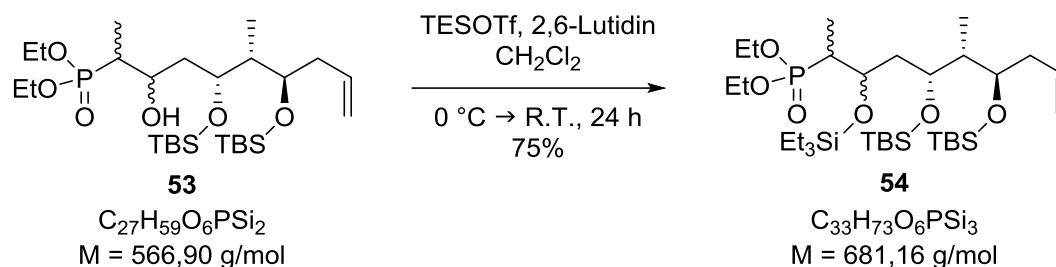
Eine Lösung von Diethylethylphosphonat (4.3 mg, 0.025 mmol) in Tetrahydrofuran (0.5 mL) wird auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 0.015 mL, 0.024 mmol) wird zugestopft. Die Reaktionsmischung wird 20 Minuten bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Es wird eine Mischung aus Aldehyd **52** (8.7 mg, 0.022 mmol) in Tetrahydrofuran (0.5 mL) dazu gegeben. Die gesamte Reaktionsmischung wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 30 Minuten weitergerührt. Anschließend wird die Reaktion durch die Zugabe von Wasser (1 mL) beendet. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (5 mL) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 15:1 -> 1:1) wird Hydroxyphosphonat **53** (3.3 mg, 0.006 mmol, 27%) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.93 – 5.66 (m, 1H), 5.10 – 4.98 (m, 2H), 4.22 – 4.06 (m, 5H), 4.00 – 3.87 (m, 1H), 3.80 – 3.69 (m, 1H), 2.38 – 2.11 (m, 2H), 2.08 – 1.72 (m, 3H), 1.33 (t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 6H), 1.22 – 1.10 (m, 2H), 0.96 – 0.80 (m, 24H), 0.14 – 0.03 (m, 12H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 136.2, 116.4, 74.4, 73.9, 71.1, 66.9, 62.1, 43.2, 37.9, 37.7, 29.8, 26.1, 18.3, 16.7, 16.6, 8.8, -4.1 ppm.

ESI ($\text{C}_{27}\text{H}_{59}\text{O}_6\text{PSi}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 589.3485, gefunden: 589.3486.

R_f (PE:EE – 9:1) 0.18.

Phosphonat **54**

Zu einer Lösung von Hydroxyphosphonat **53** (3.3 mg, 0.006 mmol) in Dichlormethan (0.5 mL) wird bei 0 °C 2,6-Lutidin (50 µL, 46.3 mg, 0.43 mmol) und Triethylsilyltrifluormethansulfonat (50 µL, 58.5 g, 0.22 mmol) getropft. Die Reaktionsmischung wird über Nacht von 0 °C auf 21 °C erwärmt und weitergerührt. Durch die Zugabe von 5%iger-wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1 mL) bei 0 °C wird die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 1 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 9:1) wird Phosphonat **54** (3.0 mg, 0.004 mmol, 75%) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 5.87 (td, $J = 17.1, 9.2$ Hz, 1H), 5.19 – 4.93 (m, 2H), 4.42 – 3.58 (m, 8H), 2.43 – 1.76 (m, 11H), 1.35 – 1.19 (m, 33H), 0.92 – 0.81 (m, 6H), 0.14 – 0.01 (m, 12H) ppm.

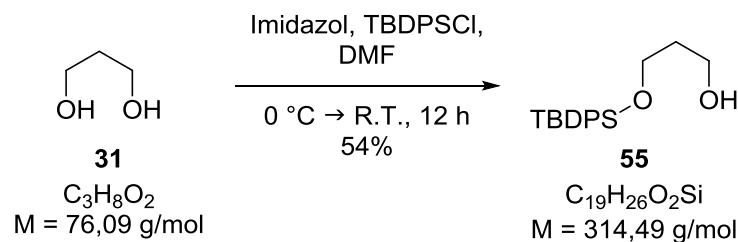
$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 131.1, 117.0, 72.6, 68.3, 66.4, 61.3, 38.3, 37.2, 32.1, 31.4, 29.9, 29.5, 26.2, 22.9, 14.3, 7.2, 6.6, 5.6 ppm.

ESI ($\text{C}_{33}\text{H}_{73}\text{O}_6\text{PSi}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 703.4350, gefunden: 703.4350.

R_f (PE:EE – 3:1) 0.76.

17.2.3 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 3.3

Alkohol 55



Zu einer Lösung von 1,3-Propandiol (**31**) (15.0 mL, 15.8 g, 203.4 mmol) und Imidazol (30.7 g, 446.6 mmol) in Dimethylformamid (800 mL) wird bei 0 °C *tert*-Butylchlorodiphenylsilan (60.0 mL, 226.1 mmol) getropft. Die Reaktionsmischung wird von 0 °C auf Raumtemperatur (22 °C) erwärmt und fünf Stunden gerührt. Anschließend wird die Reaktion durch die Zugabe von Diethylether (1 L) und gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (500 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (2 x 160 mL) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (160 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 6:1) wird Alkohol **55** (34.7 g, 110.4 mmol, 54 %) erhalten.

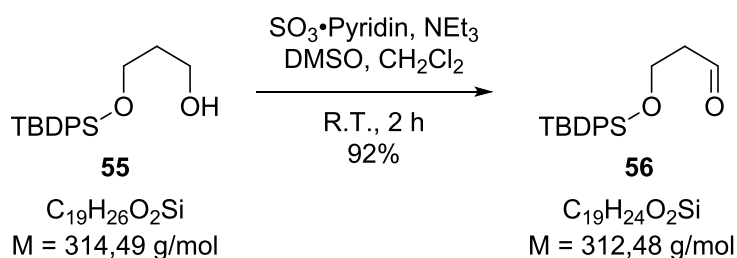
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 – 7.65 (m, 4H), 7.48 – 7.36 (m, 6H), 3.88 – 3.81 (m, 4H), 2,36 (s, 1H), 1.86 – 1.76 (m, 2H), 1.06 (s, 9H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 135.7, 133.4, 129.9, 127.9, 63.5, 62.2, 34.8, 27.0, 19.2 ppm.

ESI ($\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 337.1600, gefunden: 337.1602.

R_f (PE:EE – 4:1) 0.37.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[60, 63]

Aldehyd **56**

Zu einer Lösung von Alkohol **55** (10.11 g, 31.8 mmol) in Dichlormethan (50 mL), Dimethylsulfoxid (62 mL) und Triethylamin (22 mL, 16.1 g, 159.1 mmol) wird portionsweise Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex (25.59 g, 157.566 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird zwei Stunden gerührt. Durch die Zugabe von Diethylether (350 mL) wird die Reaktion beendet. Die organische Phase wird mit Wasser (3 x 100 mL) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (100 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 9:1) wird Aldehyd **56** (9.11 g, 29.2 mmol, 92 %) erhalten.

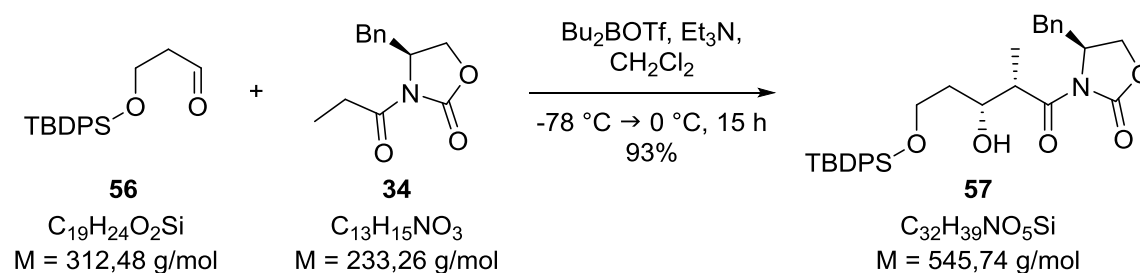
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.82 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 4H), 7.47 – 7.36 (m, 6H), 4.02 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.61 (td, $J = 6.0, 2.2$ Hz, 2H), 1.04 (s, 9H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 202.1, 135.7, 134.9, 133.4, 130.0, 127.9, 58.4, 46.5, 26.9, 19.3 ppm.

ESI ($\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Si}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 335.1443, gefunden: 335.1445.

R_f (PE:EE – 4:1) 0.70.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[60, 63]

Aldolprodukt **57**

Zu einer Lösung von (*S*)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on (**34**) (10.2 g, 43.4 mmol) in Dichlormethan (90 mL) wird bei 0 °C eine Lösung von Dibutylborontrifluormethansulfonat (47.4 g, 47.4 mmol) und Triethylamin (7.15 mL, 5.22 g, 51.3 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 30 Minuten bei 0 °C gerührt und auf -78 °C gekühlt. Es wird Aldehyd **56** (12.40 g, 39.4 mmol) gelöst in Dichlormethan (20.0 mL) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt und dann langsam von -78 °C auf Raumtemperatur (22 °C) erwärmt und über Nacht weiter gerührt. Die Mischung wird auf 0 °C gekühlt und es wird Methanol (45 mL) und Phosphat-Pufferlösung (pH 7.2, 45.0 mL) zugegeben. Die Mischung wird ca. 15 Minuten gerührt. Anschließend wird 60 mL einer Mischung aus Methanol und 30%iger-Wasserstoffperoxid-Lösung (3:1) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird von 0 °C auf Raumtemperatur (22 °C) erwärmt und eine Stunde weitergerührt. Es wird Ethylacetat (120 mL) und Wasser (90 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 70 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (150 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 4:1) wird Aldolprodukt **57** (20.07 g, 36.8 mmol, 93 %) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 – 7.65 (m, 4H), 7.44 – 7.27 (m, 9H), 7.23 – 7.19 (m, 2H), 4.70 (ddd, $J = 10.4, 6.8, 3.1 \text{ Hz}$, 1H), 4.27 – 4.16 (m, 2H), 3.92 – 3.78 (m, 2H), 3.65 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.46 (s, 1H), 3.28 (dd, $J = 13.2, 3.3 \text{ Hz}$, 1H), 2.78 (dd, $J = 13.4, 9.6 \text{ Hz}$, 1H), 1.82 (dddd, $J = 14.4, 9.6, 7.3, 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 1.60 – 1.46 (m, 2H), 1.29 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H), 1.04 (s, 9H) ppm.

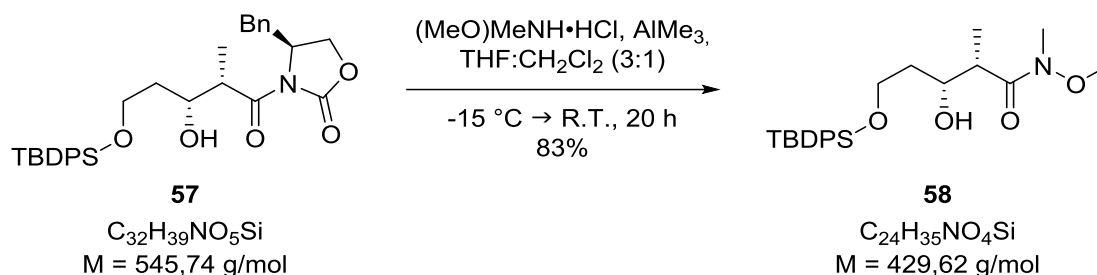
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 176.7, 135.7, 135.3, 129.9, 129.6, 129.1, 127.9, 127.6, 70.9, 66.3, 62.7, 55.4, 43.0, 38.0, 36.1, 27.0, 21.2, 19.3, 14.4, 11.4 ppm.

ESI ($C_{32}H_{39}NO_5SiNa$ [$M+Na^+$]) berechnet: 568.2495, gefunden: 568.2501.

R_f (PE:EE – 4:1) 0.22.

$[\alpha]_{589}^{20} = +26$ (c .79, CH_2Cl_2).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[62]

Weinreb-Amid **58**

Zu einer Lösung des Weinreb-Salzes (7.96 g, 80.0 mmol) in Tetrahydrofuran (60 mL) wird bei 0 °C langsam Trimethylaluminium-Lösung (2 M in Hexan, 36 mL, 72.0 mmol) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 15 Minuten bei 0 °C belassen, von 0 °C auf Raumtemperatur (21 °C) erwärmt und eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Die Lösung wird anschließend wieder auf 0 °C gekühlt und es wird eine Lösung aus Aldolprodukt **57** (20.0 g, 36.5 mmol) in Tetrahydrofuran (60 mL) und Dichlormethan (40 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird drei Stunden bei 0 °C gerührt und über Nacht langsam von 0 °C auf Raumtemperatur (20 °C) erwärmt und weiter gerührt. Die Reaktion wird beendet, indem die Reaktionsmischung bei 0 °C in eine Mischung aus Dichlormethan und Salzsäure-Lösung (0.5 M, 1:1, 560 mL) gegeben wird. Die Mischung wird zwei Stunden bei 0 °C gerührt und anschließend werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (2 x 200 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (500 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 2:1) wird Weinreb-Amid **58** (12.96 g, 30.2 mmol, 83%) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 – 7.63 (m, 4H), 7.47 – 7.35 (m, 6H), 4.15 – 4.08 (m, 1H), 3.88 – 3.81 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.99 (s, 1H), 1.84 – 1.58 (m, 2H), 1.21 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H), 1.05 (s, 9H) ppm.

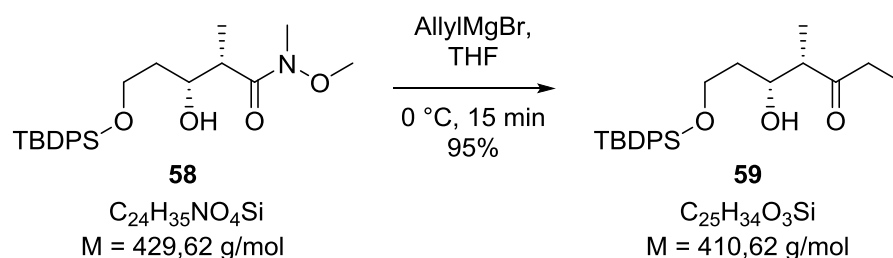
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 135.7, 133.5, 129.9, 127.9, 71.1, 62.6, 61.7, 61.3, 39.8, 36.4, 27.0, 19.3, 11.7, 8.9 ppm.

ESI ($\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{SiNa}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 452.2233, gefunden: 452.2232.

R_f (PE:EE – 1:1) 0.57.

$[\alpha]_{589}^{20} = +2$ (c 1.14, CHCl_3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[62]

Keton **59**

Zu einer Lösung von Weinreb-Amid **58** (1.02 g, 2.36 mmol) in Tetrahydrofuran (22.0 mL) wird bei 0 °C langsam Allylmagnesiumbromid (1 M in Diethylether, 7.0 mL, 7.000 mmol) getropft. Die Lösung wird 15 Minuten bei 0 °C gerührt. Durch die Zugabe der Reaktionsmischung in eine Mischung aus gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (150 mL) und Eisessig (20 mL) bei 0 °C wird die Reaktion beendet. Es wird für eine Stunde bei 0 °C gerührt und anschließend werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (2 x 15 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Ohne weitere Reinigung wird Keton **59** (0.92 g, 2.25 mmol, 95%) erhalten.

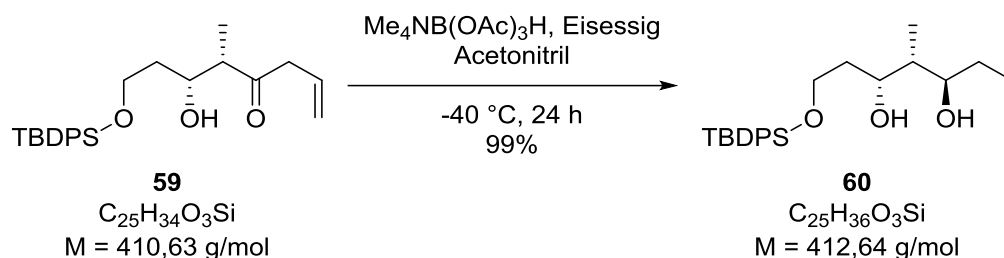
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 – 7.63 (m, 4H), 7.50 – 7.35 (m, 6H), 5.92 (ddt, $J = 17.2, 10.3, 6.9$ Hz, 1H), 5.21 – 5.10 (m, 2H), 4.21 – 4.12 (m, 1H), 3.88 – 3.79 (m, 2H), 3.43 (s, 1H), 3.29 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.73 (qd, $J = 7.1, 4.7$ Hz, 1H), 1.76 – 1.53 (m, 2H), 1.14 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.05 (s, 9H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 212.5, 135.7, 133.2, 133.1, 130.7, 130.0, 127.9, 119.0, 71.6, 63.1, 50.8, 47.4, 35.8, 27.0, 19.2, 11.3 ppm.

ESI ($\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{SiNa}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 433.2175, gefunden: 433.2171.

R_f (PE:EE – 4:1) 0.56.

$[\alpha]_{589}^{20} = +1$ (c 0.60, CHCl_3).

Diol **60**

Zu einer Lösung von Tetramethylammonium Triacetoxyborhydrid (6.40 g, 23.1 mmol) in Acetonitril (70 mL) und Eisessig (27 mL) bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ wird eine Lösung von Keton **59** (5.69 g, 13.7 mmol) in Acetonitril (30 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 24 Stunden bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung von $-40\text{ }^\circ\text{C}$ auf Raumtemperatur ($21\text{ }^\circ\text{C}$) erwärmt und durch die Zugabe von 4-Hydroxy-2-butanon (6.5 mL) wird die Reaktion beendet. Die Mischung wird zehn Minuten gerührt und anschließend Acetonitril (130 mL), und Glycerol (30 mL) zugegeben. Die Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck entfernt. Es wird wässriger Natriumhydroxid-Lösung (2 M, 50 mL) zugegeben und die Mischung wird mit Diethylether (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 9:1) wird Diol **60** (5.58 g, 13.51 mmol, 99%) erhalten.

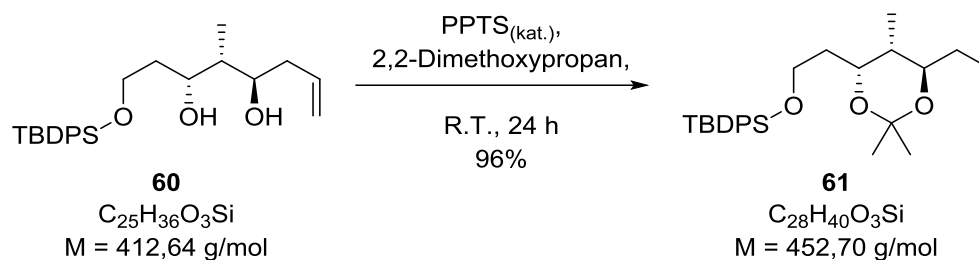
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.70 – 7.65 (m, 4H), 7.47 – 7.37 (m, 6H), 5.97 – 5.83 (m, 1H), 5.18 – 5.09 (m, 2H), 4.22 (dt, $J = 10.1, 2.3\text{ Hz}$, 1H), 3.94 – 3.82 (m, 2H), 3.69 (td, $J = 7.5, 4.1\text{ Hz}$, 1H), 2.43 – 2.19 (m, 3H), 1.96 – 1.84 (m, 1H), 1.70 (pd, $J = 7.1, 2.6\text{ Hz}$, 1H), 1.56 – 1.47 (m, 1H), 1.05 (s, 9H), 0.92 (d, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 135.7, 135.3, 133.2, 133.0, 130.0, 128.0, 117.7, 74.2, 73.9, 64.1, 41.6, 40.2, 34.8, 27.0, 19.2, 12.2 ppm.

ESI ($\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{SiNa}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 435.2331, gefunden: 435.2328.

R_f (PE:EE – 4:1) 0.49.

$[\alpha]_{589}^{20} = +19$ (c 0.72, CHCl_3).

Acetonid **61**

Zu einer Lösung von Diol **60** (2.75 g, 6.6 mmol) in 2,2-Dimethoxypropan (250 mL) wird eine katalytische Menge Pyridiniumparatoluolsulfonat (156 mg, 0.6 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird vier Stunde gerührt. Der Überschuss von 2,2-Dimethoxypropan wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 9:1) wird Acetonid **61** (2.87 g, 6.3 mmol, 96%) erhalten.

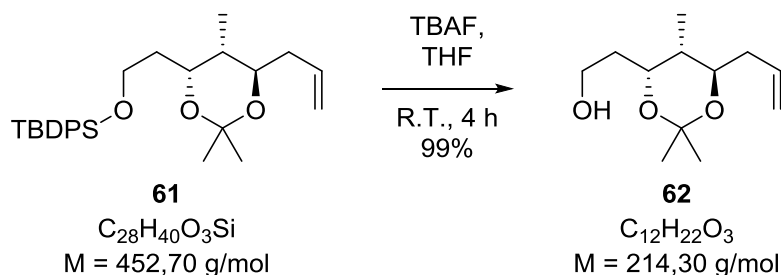
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.69 – 7.64 (m, 4H), 7.47 – 7.35 (m, 6H), 5.87 (ddt, $J = 17.1, 10.2, 6.8 \text{ Hz}$, 1H), 5.17 – 5.02 (m, 2H), 4.18 – 4.11 (m, 1H), 3.73 (dtd, $J = 15.0, 10.1, 5.4 \text{ Hz}$, 2H), 3.32 (td, $J = 7.2, 5.4 \text{ Hz}$, 1H), 2.29 (t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H), 1.68 – 1.57 (m, 4H), 1.37 – 1.27 (m, 6H), 1.05 (s, 9H), 0.81 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) 135.7, 135.5, 135.4, 133.2, 133.0, 130.0, 129.7, 128.0, 127.8, 117.7, 116.6, 100.7, 74.7, 74.1, 73.9, 65.5, 64.1, 60.6, 41.6, 40.3, 39.5, 39.0, 34.8, 33.9, 31.1, 27.0, 25.2, 24.1, 19.4, 19.2, 12.2, 12.1 ppm.

ESI ($\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{SiNa}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 475.2644, gefunden: 475.2645.

R_f (PE:EE – 4:1) 0.90.

$[\alpha]_{589}^{20} = +2$ (c 1.11, CHCl_3).

Alkohol **62**

Zu einer Lösung von Acetonid **61** (507 mg, 1.11 mmol) in Tetrahydrofuran (8.0 mL) wird bei Raumtemperatur (25 °C) eine Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid (1 M, 1.20 mL, 1.20 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird vier Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Durch die Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) wird die Reaktion beendet. Die Mischung wird mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (15 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 2:1) wird Alkohol **62** (197 mg, 0.92 mmol, 98%) erhalten.

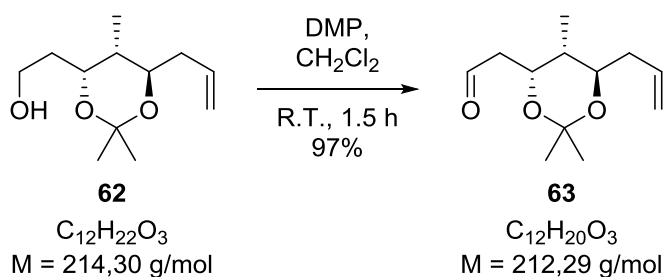
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 5.93 (ddt, $J = 17.1, 10.3, 6.9 \text{ Hz}$, 1H), 5.13 – 5.02 (m, 2H), 3.96 (ddd, $J = 10.8, 5.0, 2.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.67 – 3.53 (m, 2H), 3.27 (td, $J = 7.5, 4.6 \text{ Hz}$, 1H), 2.27 – 2.14 (m, 2H), 1.75 (dd, $J = 7.0, 2.9 \text{ Hz}$, 1H), 1.64 (dddd, $J = 14.2, 10.8, 7.2, 4.7 \text{ Hz}$, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 0.66 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, C_6D_6) δ 135.6, 116.7, 100.7, 74.7, 68.7, 61.3, 39.6, 39.3, 33.3, 25.2, 23.9, 12.1 ppm.

ESI ($C_{12}H_{22}O_3Na$ [$M+Na^+$]) berechnet: 237.1467, gefunden: 237.1466.

R_f (PE:EE – 9:1) 0.11.

$[\alpha]_{589}^{20} = -16$ (c 0.56, $CHCl_3$).

Aldehyd **63**

Zu einer Lösung von Alkohol **62** (537 mg, 2.50 mmol) und wasserfreiem Natriumhydrogencarbonat (200 mg, 2.38 mmol) in Dichlormethan (5.0 mL) wird Dess-Martin Periodinan (1.51 g, 3.55 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 90 Minuten bei Raumtemperatur (25 °C) gerührt. Durch die Zugabe einer Mischung aus gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat- und 10%-Natriumthiosulfat-Lösung (1:1, 50 mL) und Diethylether (20 mL) wird die Reaktion beendet. Die Reaktionsmischung wird mit Diethylether (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (25 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Ohne weitere Reinigung wird Aldehyd **63** (515 mg, 2.42 mmol, 97%) erhalten.

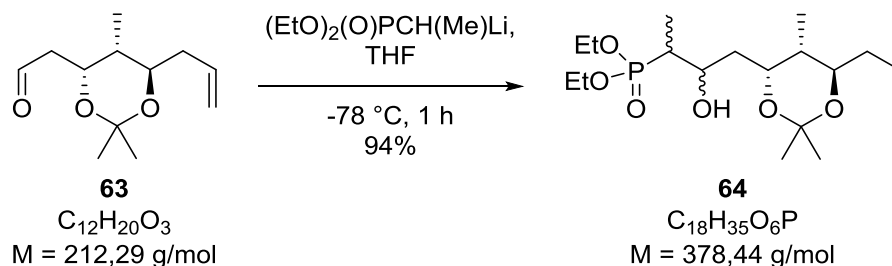
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.76 (dd, $J = 2.3, 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 5.86 (ddt, $J = 17.0, 10.2, 6.8 \text{ Hz}$, 1H), 5.16 – 5.03 (m, 2H), 4.55 – 4.38 (m, 1H), 3.35 (td, $J = 7.5, 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 2.58 (ddd, $J = 16.6, 10.0, 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 2.42 – 2.23 (m, 3H), 1.78 (dq, $J = 13.8, 6.9, 5.2 \text{ Hz}$, 1H), 1.37 – 1.30 (m, 6H), 0.84 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 201.3, 135.0, 116.9, 101.1, 74.4, 64.7, 44.7, 39.0, 38.8, 25.1, 23.8, 12.3 ppm.

ESI ($\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 235.1310, nicht gefunden.

R_f (PE:EE – 4:1) 0.58.

$[\alpha]_{589}^{20} = -3$ (c 0.58, CHCl_3).

Hydroxyphosphonat **64**

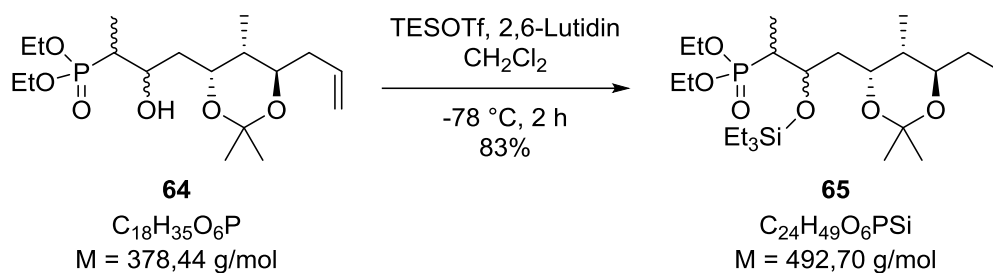
Eine Lösung aus Diethylethylphosphonat (0.11 mL, 113 mg, 0.66 mmol) in Tetrahydrofuran (2.5 mL) wird auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 0.30 mL, 0.75 mmol) wird getropft. Diese Reaktionsmischung wird 60 Minuten bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Es wird eine Mischung von Aldehyd **63** (92.2 mg, 0.43 mmol) in Tetrahydrofuran (2.5 mL) dazu gegeben. Die gesamte Reaktionsmischung wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 60 Minuten weitergerührt. Anschließend wird die Reaktion durch die Zugabe von wässriger Natriumhydroxid-Lösung (1 M, 5 mL) beendet und die Mischung wird mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (20 mL) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (20 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 1:1) wird Hydroxyphosphonat **64** (154 mg, 0.41 mmol, 94%) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 6.05 – 5.85 (m, 1H), 5.15 – 5.00 (m, 2H), 4.70 – 4.37 (m, 2H), 4.08 – 3.82 (m, 6H), 3.44 – 3.22 (m, 1H), 2.43 – 2.11 (m, 2H), 2.08 – 1.77 (m, 2H), 1.65 – 0.66 (m, 19H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, C_6D_6) δ 135.9, 135.6, 116.7, 116.6, 100.8, 75.0, 74.7, 61.1, 40.0, 39.6, 39.5, 39.4, 39.3, 38.0, 36.7, 25.4, 24.1, 23.8, 16.6, 12.2, 6.8 ppm.

ESI ($\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{O}_6\text{PNa}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 401.2069, gefunden: 401.2064.

R_f (PE:EE – 1:1) 0.19.

Phosphonat **65**

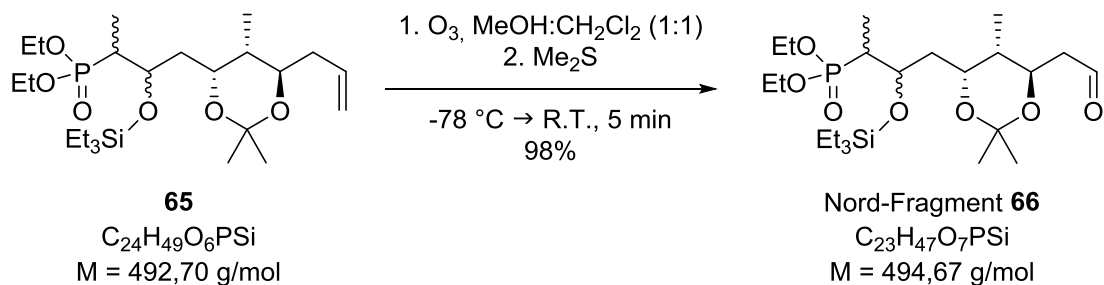
Zu einer Lösung von Hydroxyphosphonat **64** (955 mg, 2.51 mmol) in Dichlormethan (25 mL) wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 2,6-Lutidin (1.40 mL, 1.30 g, 11.94 mmol) und Triethylsilyltrifluormethansulfonat (1.40 mL, 1.64 g, 6.129 mmol) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird zwei Stunden bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Durch die Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wird die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (25 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM:EE – 4:3) wird Phosphonat **65** (1.02 g, 2.07 mmol, 83%) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 6.09 – 5.87 (m, 1H), 5.17 – 4.99 (m, 2H), 4.68 – 4.07 (m, 3H), 4.06 – 3.93 (m, 4H), 3.45 – 3.29 (m, 1H), 2.44 – 2.19 (m, 4H), 2.10 – 1.82 (m, 1H), 1.54 – 1.30 (m, 6H), 1.17 – 0.99 (m, 15H), 0.87 – 0.74 (m, 6H), 0.73 – 0.60 (m, 6H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, C_6D_6) δ 135.7, 116.6, 100.7, 100.3, 74.8, 68.5, 66.6, 61.2, 39.9, 39.5, 38.8, 35.4, 26.4, 24.4, 16.7, 12.5, 12.3, 7.3, 5.8 ppm.

ESI ($\text{C}_{24}\text{H}_{49}\text{O}_6\text{PSiNa}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 515.2934, gefunden: 515.2930.

R_f (PE:EE – 1:1) 0.67 und 0.60.

Aldehyd **66**

Phosphonat **65** (56.6 mg, 0.11 mmol) wird in einer Mischung von Dichlormethan (2.0 mL) und Methanol (2.0 mL) gelöst. Die Reaktionsmischung wird auf $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und für ca. fünf Minuten mit Ozon behandelt. Durch die Zugabe von Dimethylsulfid (1 mL) wird die Reaktion beendet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und ohne weitere Reinigung wird Aldehyd **66** (56.5 mg, 0.11 mmol, 98%) erhalten.

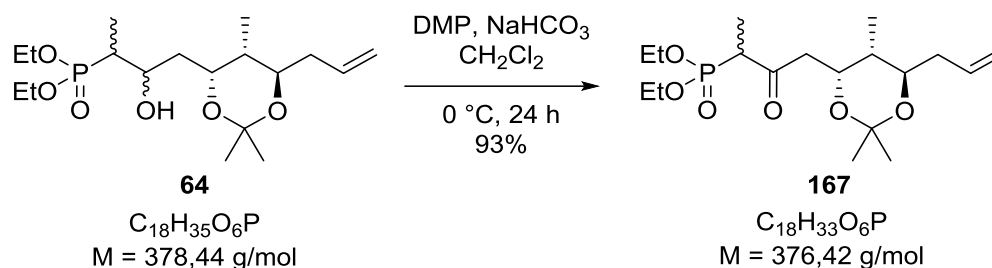
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 9.48 (tdd, $J = 6.1, 2.8, 1.3 \text{ Hz}$, 1H), 4.62 – 3.49 (m, 8H), 2.45 – 1.79 (m, 2H), 1.52 – 0.56 (m, 36H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, C_6D_6) δ 199.6, 101.0, 72.1, 70.7, 70.3, 67.1, 66.6, 66.5, 65.9, 61.6, 61.5, 47.8, 40.2, 40.0, 39.0, 37.3, 25.5, 25.0, 24.4, 24.3, 24.0, 23.9, 16.6, 11.8, 7.3, 5.9 ppm.

ESI ($C_{23}H_{48}O_7PSi$ [$M+H^+$]) berechnet: 495.2907, gefunden: 495.2909.

R_f (PE:EE – 1:1) 0.22.

17.2.4 Versuchsbeschreibung zu Kapitel 7

Ketophosphonat **167**

Zu einer Lösung von Hydroxyphosphonat **64** (49.7 mg, 0.13 mmol) und wasserfreiem Natriumhydrogencarbonat (50 mg, 0.60 mmol) in Dichlormethan (1.3 mL) wird Dess-Martin-Periodinan (316 mg, 0.75 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur (25 °C) gerührt. Durch die Zugabe von wässriger Natriumhydroxid-Lösung (1 M, 10 mL) und Diethylether (10 mL) wird die Reaktion beendet. Die Reaktionsmischung wird mit Diethylether (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Ohne weitere Reinigung wird Ketophosphonat **167** (45.5 mg, 0.12 mmol, 93%) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 5.94 (dddt, $J = 17.1, 13.6, 10.3, 6.8 \text{ Hz}$, 1H), 5.14 – 4.98 (m, 2H), 4.67 – 4.50 (m, 1H), 4.00 – 3.82 (m, 5H), 3.34 – 3.26 (m, 1H), 3.24 – 2.70 (m, 3H), 2.47 – 2.10 (m, 2H), 1.46 – 1.26 (m, 12H), 1.05 – 0.95 (m, 3H), 0.71 (dd, $J = 21.9, 6.9 \text{ Hz}$, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, C_6D_6) δ 204.0, 203.9, 202.8, 135.7, 116.7, 100.9, 74.8, 74.6, 66.6, 65.4, 62.5, 62.4, 62.1, 62.0, 61.9, 49.0, 47.8, 46.5, 45.3, 44.4, 39.3, 39.2, 39.0, 25.2, 24.0, 23.9, 16.4, 12.3, 11.3, 11.2, 11.0, 10.9, 1.4 ppm.

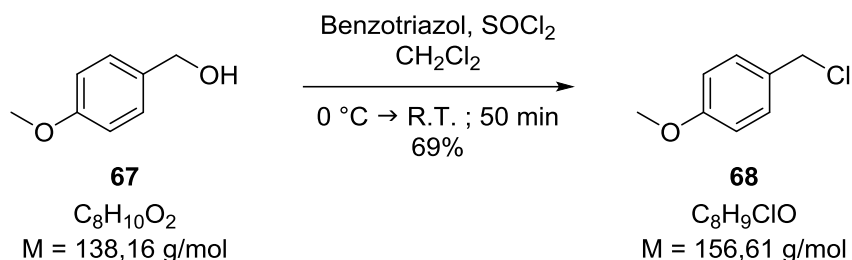
ESI ($\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{O}_6\text{PNa}$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]) berechnet: 399.1912, gefunden: 399.1914.

R_f (PE:EE – 1:2) 0.57.

17.3 Synthese des Süd-Fragments

17.3.1 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 4.1

1-(Chlormethyl)-4-methoxybenzol (**68**)



Paramethoxybenzylalkohol (**67**) (30.4 g, 215.4 mmol) wird in Dichlormethan (120 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und es wird Thionylchlorid (20.0 mL, 274.9 mmol) und Benzotriazol (32.8 g, 272.9 mmol) zugegeben. Die Suspension wird anschließend 50 Minuten bei Raumtemperatur (22 °C) gerührt. Durch die Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (100 mL) wird die Reaktion beendet. Die Reaktionsmischung wird filtriert und der Feststoff mit Dichlormethan gewaschen. Das Lösungsmittel des Filtrats wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach Destillation unter vermindertem Druck ($P = 30\text{ mbar}$, $\theta_{\text{eb}} (P_{\text{ver}}) = 120\text{ }^\circ\text{C}$) wird Paramethoxybenzylchlorid (**68**) (23.1 g, 147.8 mmol, 69%) erhalten.

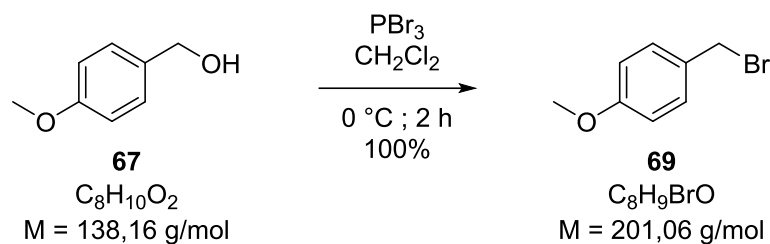
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 – 7.29 (m, 2H), 6.92 – 6.86 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.81 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 159.8, 130.2, 129.8, 114.3, 55.5, 46.4 ppm.

EI (Niederauflösung; $\text{C}_8\text{H}_9\text{ClO}$) berechnet: 156.0342, gefunden: 156.0369.

R_f (PE:EE – 3:1) 0.63.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[69]

1-(Brommethyl)-4-methoxybenzol (**69**)

Paramethoxybenzylalkohol (**67**) (31.0 g, 219.9 mmol) wird in Diethylether (250 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und es wird Phosphortribromid (10.7 mL, 30.5 g, 111.7 mmol) zugegeben. Die Suspension wird anschließend zwei Stunden bei 0 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird in eine Mischung aus Eis und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1:1, 250 mL) gegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Methyl-*tert*-butylether (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (150 mL) und mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (150 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Ohne weitere Reinigung wird 1-(Brommethyl)-4-methoxybenzol (**69**) (44,2 g, 219.8 mmol, 100%) erhalten

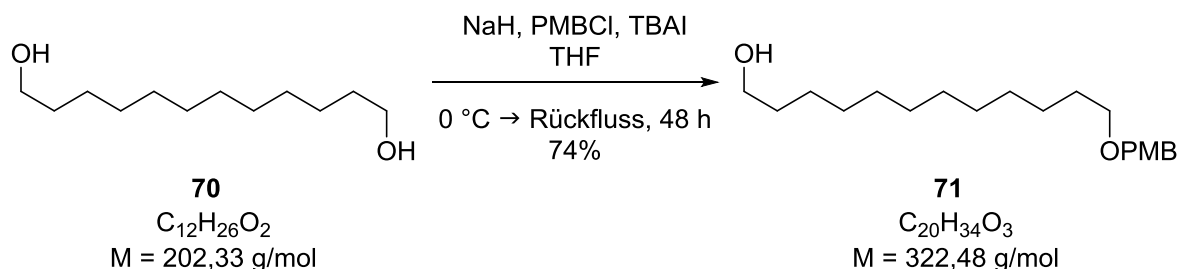
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 – 7.29 (m, 2H), 6.92 – 6.82 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.81 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 159.8, 130.6, 130.1, 114.3, 55.4, 34.1 ppm.

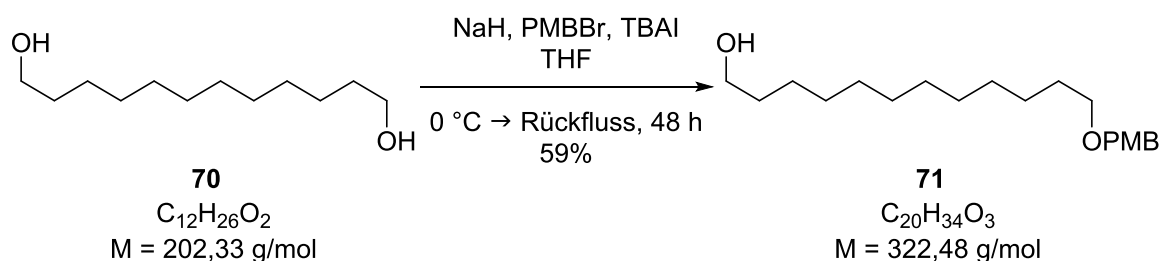
EI (Niederauflösung; $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrO}$) berechnet: 199.9837, nicht gefunden.

R_f (PE:EE – 3:1) 0.63.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[70]

Alkohol **71**

Natriumhydrid (60%ig in Mineralöl; 2.0 g, 50.3 mmol) wird mit Petrolether gewaschen und unter Vakuum getrocknet. Zu einer Suspension von Natriumhydrid in Tetrahydrofuran (200 mL) wird bei 0 °C 1,12-Dodecandiol (**70**) (10.0 g, 48.9 mmol) portionsweise zugegeben. Nach einer Stunde werden Paramethoxybenzylchlorid (4.55 mL, 5.06 g, 32.0 mmol) und Tetrabutylammoniumiodid (1.90 g, 5.1 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird zwei Tage refluxiert. Anschließend wird die Reaktion durch die Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (100 mL) beendet. Es wird Ethylacetat (20 mL) zugegeben, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 4:1) wird Alkohol **71** (7.6 g, 23.3 mmol, 74%) erhalten.



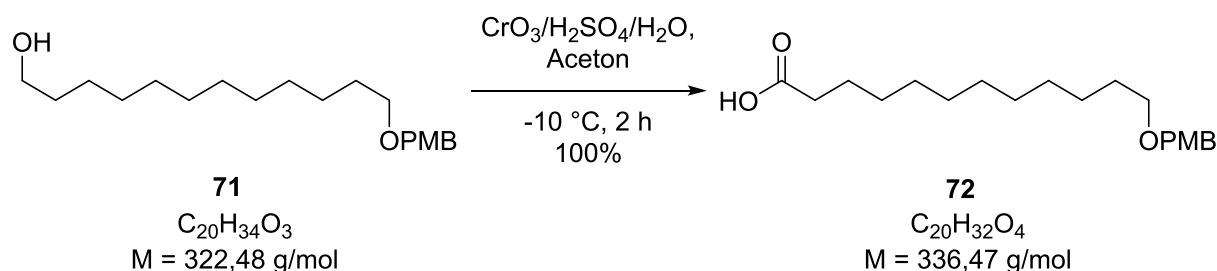
Zu einer Suspension von Natriumhydrid (60%ig in Mineralöl; 4.9 g, 121.5 mmol) in Tetrahydrofuran (600 mL) wird bei 0 °C 1,12-Dodecandiol (**70**) (25.3 g, 121.3 mmol) portionsweise gegeben. Nach einer Stunde werden Paramethoxybenzylbromid (17.5 mL, 24.4 g, 120.8 mmol) und Tetrabutylammoniumiodid (7.2 g, 19.4 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird zwei Tage refluxiert. Anschließend wird die Reaktion durch die Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (200 mL) beendet. Es wird Ethylacetat (200 mL) zugegeben, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (3 x 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 4:1) wird Alkohol **71** (22.9 g, 70.9 mmol, 59%) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 – 7.21 (m, 2H), 6.94 – 6.84 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.64 (td, $J = 6.6, 5.6$ Hz, 2H), 3.43 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.63 – 1.52 (m, 6H), 1.39 – 1.23 (m, 14H) ppm.

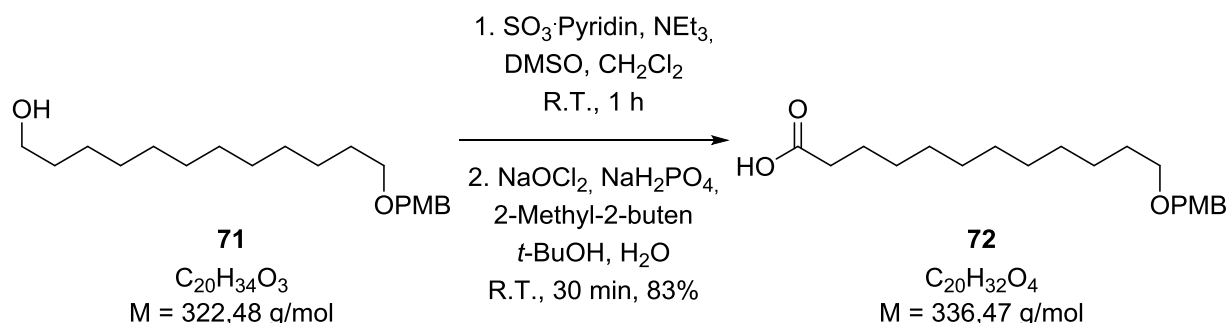
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 159.2, 131.0, 129.4, 113.9, 72.6, 70.4, 63.3, 55.4, 33.0, 29.9, 29.7, 29.6, 26.4, 25.9 ppm.

ESI ($\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]) berechnet: 345.2406, gefunden: 345.2408.

R_f (PE:EE – 1:1) 0.23.

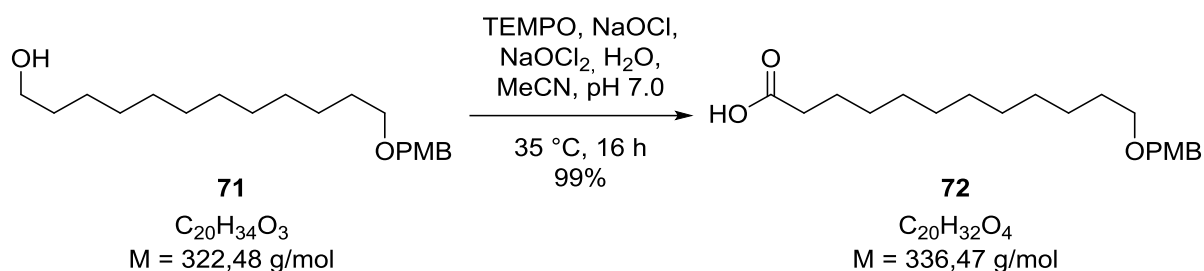
Carbonsäure **72**

Eine Lösung von Alkohol **71** (7.6 g, 23.4 mmol) in Aceton (300 mL) wird auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und anschließend das Jones Reagenz (CrO_3 3.33 M in $\text{H}_2\text{SO}_4\text{:H}_2\text{O}$ 1:3, 23.5 mL, 78.4 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Durch die Zugabe von Isopropanol (100 mL) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (100 mL) wird die Reaktion beendet. Es wird Ethylacetat (75 mL) zugegeben, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird drei Mal mit Ethylacetat (3 x 75 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (100 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 4:1) wird Carbonsäure **72** (7.9 g, 23.4 mmol, 100%) erhalten.



Zu einer Lösung von Alkohol **71** (500 mg, 1.54 mmol) in Dichlormethan (15 mL), Dimethylsulfoxid (1.20 mL) und Triethylamin (0.80 mL, 580 mg, 4.610 mmol) wird portionsweise Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex (762 mg, 4.67 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird eine Stunde gerührt. Durch die Zugabe von Diethylether (20 mL) wird die Reaktion beendet. Die organische Phase wird mit Wasser (3 x 10 mL) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Ohne weitere Reinigung wird ein Aldehyd erhalten.

Zu einer Lösung des vorher erhaltenen Aldehyds und 2-Methyl-2-buten (1.20 mL, 10.76 mmol) in *tert*-Butanol (15 mL) wird einer Lösung aus Natriumchlorit (876 mg, 7.75 mmol) und Natriumdihydrogenphosphat (2.34 g, 16.85 mmol) in Wasser (5.0 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 30 Minuten gerührt. Durch die Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (50 mL) und Ethylacetat (30 mL) wird die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (3 x 25 mL) extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (30 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Ohne weitere Reinigung wird Carbonsäure **72** (433 mg, 1.29 mmol, 83% über zwei Stufen) erhalten.



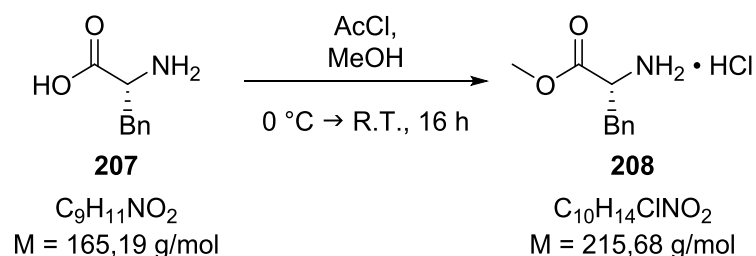
Zu einer Lösung von Alkohol **71** (4.41 g, 13.6 mmol) in Acetonitril (90 mL) und Natriumphosphat Puffer (pH 7.0, 60 mL) wird bei 35 °C 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy (217 mg, 1.37 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird ein paar Minuten gerührt. Anschließend werden eine Lösung von Natriumchlorit (3.39 g, 30.0 mmol) in Wasser (14.5 mL) und eine Lösung von Natriumhypochlorit (14%, 0.25 mL) in Wasser (7.5 mL) gleichzeitig über zwei Stunden zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 16 Stunden bei 35 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur (22 °C) gekühlt und durch die Zugabe von Wasser (120 mL) und eine wässrige Natriumhydroxid-Lösung (2 M, 20 mL) wird die Reaktion beendet. Die Reaktionsmischung wird in eine wässrige Natriumsulfit-Lösung (6.3 M, 80 mL) gegeben. Es wird geprüft, dass der pH-Wert der wässrigen Phase basisch ist (pH 9). Die Mischung wird bei Raumtemperatur gerührt und es wird Methyl-*tert*-butylether (100 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird verworfen. In die wässrige Phase wird Methyl-*tert*-butylether (150 mL) gegeben und der pH-Wert der wässrigen Phase wird mit einer wässrigen Salzsäure-Lösung (2 M, ≈ 40 mL) auf pH 3-4 eingestellt. Die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird mit Wasser (2 x 50 mL) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (60 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Ohne weitere Reinigung wird Carbonsäure **72** (4.52 g, 13.4 mmol, 99%) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 – 7.23 (m, 2H), 6.93 – 6.85 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.43 (t, $J = 6.7\text{ Hz}$, 2H), 2.35 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 2H), 1.61 (qd, $J = 14.6, 7.0\text{ Hz}$, 4H), 1.39 – 1.23 (m, 14H) ppm.

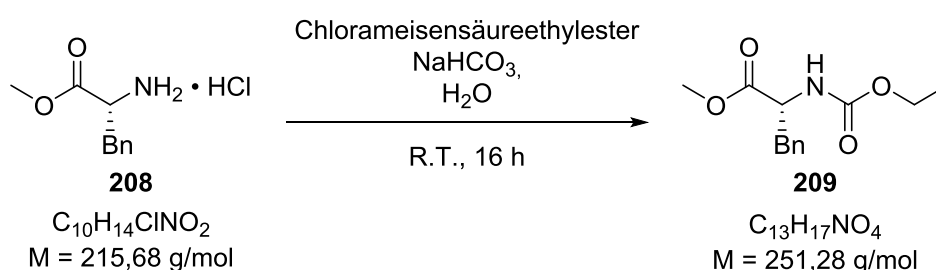
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 230.4, 159.2, 131.0, 129.4, 113.9, 72.6, 70.4, 55.4, 33.9, 29.9, 29.6, 29.5, 29.3, 29.2, 26.3, 24.8 ppm.

ESI ($\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 359.2198, nicht gefunden.

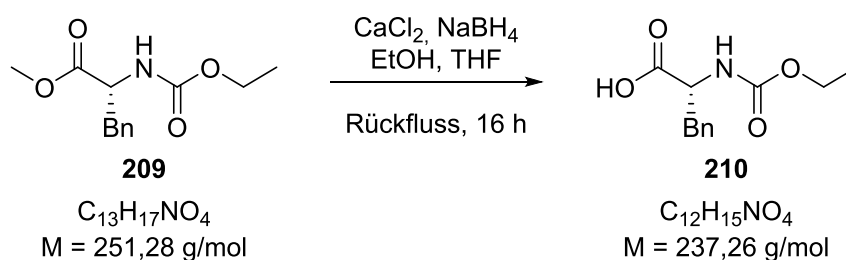
R_f (PE:EE – 9:1) 0.34.

(R)-4-Benzyl-2-oxazolidinon (**74**)

Methanol (150 mL) wird auf 0 °C gekühlt und frisch destilliertes Acetylchlorid (27.5 mL, 385.4 mmol) über 20 Minuten hinzugegeben. Nach Zugabe von D-Phenylalanin (**207**) (20.0 g, 120.5 mmol) wird die Reaktionsmischung zwei Stunden bei 0 °C gerührt, von 0 °C auf Raumtemperatur (22 °C) erwärmt und 16 Stunden bei dieser Temperatur weitergerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Ohne weitere Reinigung wird der Rückstand in der folgenden Reaktion eingesetzt.

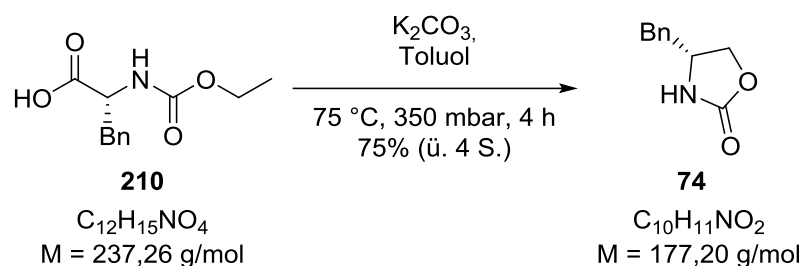


Der Feststoff wird vollständig in Wasser gelöst (500 mL). Es wird portionsweise festes Natriumhydrogencarbonat (50.0 g, 592.2 mmol) und Chlorameisensäureethylester (14.0 mL, 16.0 g, 51.8 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird vier Stunden bei Raumtemperatur (22 °C) gerührt. Anschließend wird die Mischung mit Ethylacetat (3 x 300 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Ohne weitere Reinigung wird der Rückstand in der folgenden Reaktion eingesetzt.



Das Öl wird in einer Mischung aus Ethanol und Tetrahydrofuran (2:1, 300 mL) gelöst, mit Calciumchlorid (23.0 g, 203.1 mmol) und portionsweise mit Natriumhydrid (16.6 g, 430.0 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 16 Stunden unter Rückfluss gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung in eine wässrige Zitronensäure-Lösung (1 M, 500 mL) gegeben und 30 Minuten gerührt. Die wässrige Lösung wird mit Ethylacetat (3 x 300 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (300 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird über eine kurze

Kieselgelsäule filtriert (PE:EE – 0:1), das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wird 16 Stunden bei -25 °C gelagert.



Das kristalline Produkt wird mit Toluol (30.0 mL) und Kaliumcarbonat (20.1 g, 143.6 mmol) versetzt, und am Rotationsverdampfer vier Stunden bei 350 mbar und 75 °C Wasserbadtemperatur erhitzt. Das Gemisch wird in eine Lösung aus Wasser und Ethanol (1:1, 200 mL) gegeben und zehn Minuten gerührt. Anschließend werden die Phasen getrennt, die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (3 x 80 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (250 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird 16 Stunden bei -25 °C gelagert und anschließend wird der Feststoff aus einer Mischung aus Hexan und Ethanol (1:1) umkristallisiert. (*R*)-4-Benzyl-2-oxazolidinon (**74**) (16.0 g, 90.4 mmol, 75% über vier Stufen) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 – 7.27 (m, 3H), 7.21 – 7.14 (m, 2H), 5.24 (s, 1H), 4.52 – 4.42 (m, 1H), 4.22 – 4.02 (m, 2H), 2.96 – 2.79 (m, 2H) ppm.

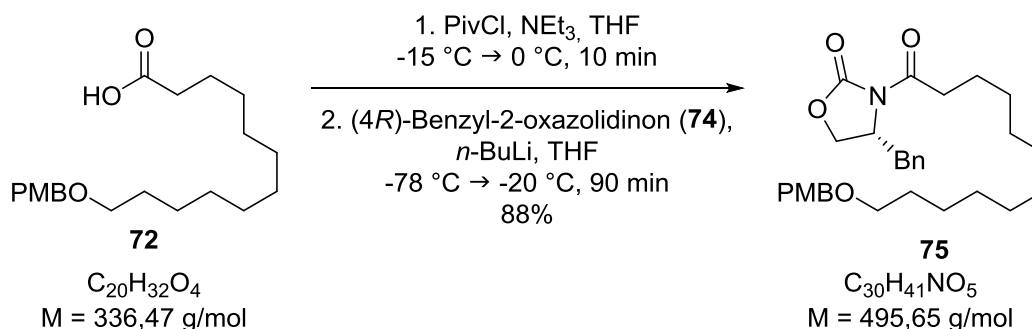
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 159.2, 136.1, 129.2, 129.1, 127.5, 69.8, 53.9, 41.7 ppm.

ESI ($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$]) berechnet: 178.0868, gefunden: 178.0871.

R_f (PE:EE – 2:1) 0.20.

$[\alpha]_{589}^{20} = +69$ (c 0.85, CHCl_3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[77]

Oxazolidinon **75**

Eine Lösung von Carbonsäure **72** (2.10 g, 6.18 mmol) in Tetrahydrofuran (30 mL) wird auf $-15 \text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und anschließend wird Triethylamin (1.70 mL, 1.2 g, 12.26 mmol) und Pivaloylchlorid (0.80 mL, 0.78 g, 6.37 mmol) zugegeben. Diese Reaktionsmischung wird langsam von $-15 \text{ }^\circ\text{C}$ auf $0 \text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt, 15 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und von $0 \text{ }^\circ\text{C}$ auf $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Parallel wird eine Lösung von (4*R*)-Benzyl-2-oxazolidinon (**74**) (1.22 g, 6.81 mmol) in Tetrahydrofuran (25 mL) auf $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und dann *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 3.0 mL, 7.50 mmol) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 20 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Es wird diese Mischung von 12-((4-Methoxybenzyl)oxy)dodecanpivalinsäureanhydrid dazu gegeben. Die gesamte Reaktionsmischung wird in einer Stunde von $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ auf $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und 90 Minuten bei dieser Temperatur weitergerührt. Anschließend wird die Reaktion durch die Zugabe von wässriger Natriumhydrogensulfat-Lösung (1 M, 25 mL) beendet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer 5%igen wässrigen Natriumcarbonat-Lösung (50 mL) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (50 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 4:1) wird Oxazolidinon **75** (2.37 g, 5.45 mmol, 88%) erhalten.

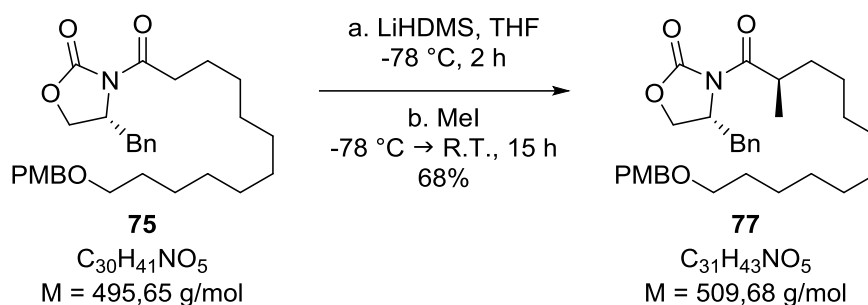
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 – 7.18 (m, 7H), 6.91 – 6.85 (m, 2H), 4.67 (ddd, $J = 10.6, 6.8, 3.2 \text{ Hz}$, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.23 – 4.14 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.43 (t, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 2H), 3.30 (dd, $J = 13.3, 3.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.02 – 2.83 (m, 2H), 2.76 (dd, $J = 13.4, 9.6 \text{ Hz}$, 1H), 1.74 – 1.57 (m, 4H), 1.43 – 1.22 (m, 14H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, $CDCl_3$) δ 173.6, 159.2, 153.6, 135.5, 131.0, 129.6, 129.4, 129.1, 127.5, 113.9, 72.6, 70.4, 66.3, 55.4, 55.3, 38.1, 35.7, 29.9, 29.7, 29.7, 29.6, 29.6, 29.5, 29.3, 26.4, 24.4 ppm.

ESI ($C_{30}H_{41}NO_5Na$ [$M+Na^+$]) berechnet: 518.2882, gefunden: 518.2886.

R_f (PE:EE – 4:1) 0.39.

$[\alpha]_{589}^{20} = -35$ (c 0.90, $CHCl_3$).

Oxazolidinon **77**

Eine Lösung von Lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid (1.0 M in THF, 20.0 mL, 20.0 mmol) in Tetrahydrofuran (300 mL) wird auf -78 °C gekühlt und es wird langsam (eine Stunde) eine Lösung aus Oxazolidinon **75** (6.94 g, 13.88 mmol) in Tetrahydrofuran (20 mL) zugetropft. Die Lösung wird zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Es wird Methyljodid (3.60 mL, 8.2 g, 57.2 mmol) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird über Nacht gerührt und langsam von -78 °C auf Raumtemperatur (23 °C) erwärmt. Durch die Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (20 mL) wird die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (50 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 4:1) wird Oxazolidinon **77** (4.83 g, 9.5 mmol, 68%) erhalten.

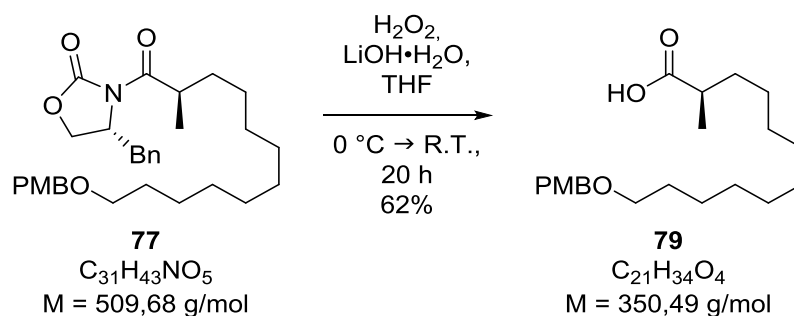
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 – 7.17 (m, 7H), 6.90 – 6.85 (m, 2H), 4.67 (qd, $J = 6.8, 3.2 \text{ Hz}$, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.25 – 4.14 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.70 (h, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.43 (t, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 2H), 3.27 (dd, $J = 13.3, 3.3 \text{ Hz}$, 1H), 2.76 (dd, $J = 13.3, 9.6 \text{ Hz}$, 1H), 1.63 – 1.52 (m, 6H), 1.36 – 1.24 (m, 12H), 1.22 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 177.5, 159.2, 153.2, 135.5, 131.0, 129.6, 129.4, 129.1, 127.5, 113.9, 72.6, 70.4, 66.2, 55.5, 55.4, 38.1, 37.9, 33.6, 29.9, 29.8, 29.7, 29.6, 27.4, 26.4, 17.5 ppm.

ESI ($C_{31}H_{43}NO_5Na$ [$M+Na^+$]) berechnet: 532.3039, gefunden: 532.3042.

R_f (PE:EE – 4:1) 0.39.

$[\alpha]_{589}^{20} = -27$ (c 0.90, CHCl_3).

Carbonsäure **79**

Eine Lösung von Oxazolidinon **77** (30 mg, 0.059 mmol) in einer Mischung aus Tetrahydrofuran und Wasser (4:1 v:v, 2.0 mL) wird auf 0 °C gekühlt. Es wird Wasserstoffperoxid (3% in Wasser, 300 µL, 0.265 mmol) zugestopft und anschließend Lithiumhydroxid Monohydrat (5 mg, 0.118 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht von 0 °C auf Raumtemperatur (21 °C) erwärmt und weitergerührt. Durch die Zugabe von gesättigter wässriger Natriumsulfit-Lösung (1 mL) wird die Reaktion beendet. Die Reaktionsmischung wird 10 Minuten bei 0 °C gerührt, mit Ethylacetat (2 mL) verdünnt und es wird 0.1 M-Salzsäure-Lösung bis zu pH 3 zugegeben. Die Reaktionsmischung wird mit Ethylacetat (2 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 4:1) wird Carbonsäure **79** (13 mg, 0.037 mmol, 62 %) erhalten.

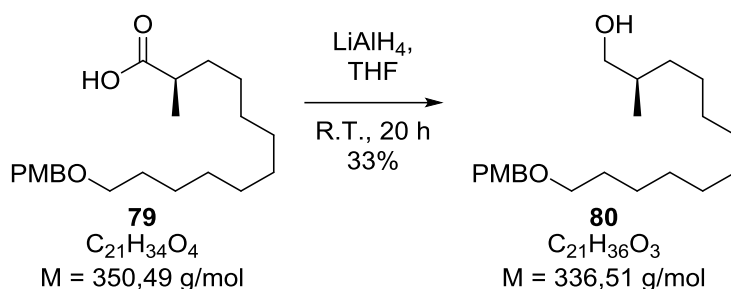
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29 – 7.24 (m, 2H), 6.90 – 6.85 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.43 (t, $J = 6.7\text{ Hz}$, 2H), 2.45 (h, $J = 7.0\text{ Hz}$, 1H), 1.63 (dtd, $J = 21.4, 14.5, 7.0\text{ Hz}$, 4H), 1.26 (s, 14H), 1.17 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 182.7, 159.2, 130.9, 129.4, 113.9, 72.6, 70.3, 55.4, 39.4, 33.7, 29.9, 29.6, 29.5, 27.2, 26.3, 17.0 ppm.

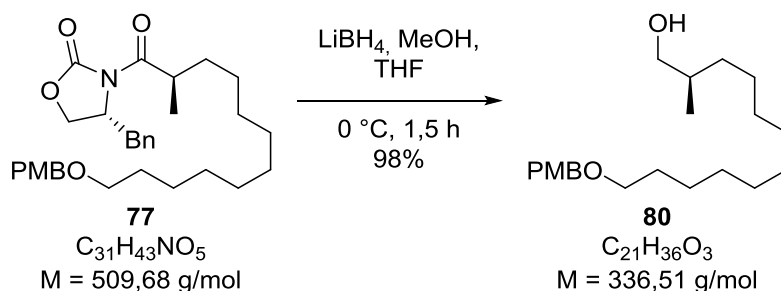
ESI ($\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{O}_4$ [$\text{M}+\text{H}^+$]) berechnet: 349.2379, gefunden: 349.2379.

R_f (PE:EE – 4:1) 0.24.

$[\alpha]_{589}^{20} = -11$ (c 1.27, CHCl_3).

Alkohol **80**

Zu einer Lösung von Lithiumaluminiumhydrid (1 μg , 0.025 mmol) in Tetrahydrofuran (0.5 mL) wird eine Lösung von Carbonsäure **79** (6.7 mg, 0.019 mmol) in Tetrahydrofuran (0.5 mL) getropft. Die Reaktionsmischung wird über Nacht gerührt, mit *tert*-Butylmethylether verdünnt und auf 0 °C gekühlt. Durch die Zugabe von Wasser (4 mL) und 15%iger-wässriger Natriumhydroxid-Lösung (1 mL) wird die Reaktion beendet. Die Reaktionsmischung wird von 0 °C auf Raumtemperatur erwärmt und 15 Minuten gerührt. Anschließend wird der Reaktionsmischung mit *tert*-Butylmethylether (3 x 1 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 5:1) wird Alkohol **80** (2 mg, 0.006 mmol, 33%) erhalten.



Eine Lösung von Oxazolidinon **77** (1.33 g, 2.58 mmol) in Methanol (42 mL) und Tetrahydrofuran (48 mL) wird auf 0 °C gekühlt und es wird Lithiumborhydrid (166 mg, 7.25 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 90 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Durch die Zugabe von wässriger Natriumhydroxid-Lösung (1 M, 12.5 mL) wird die Reaktion beendet. Die Reaktionsmischung wird fünf Minuten gerührt und mit Dichlormethan (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (20 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 4:1) wird Alkohol **80** (852 mg, 2.53 mmol, 98%) erhalten.

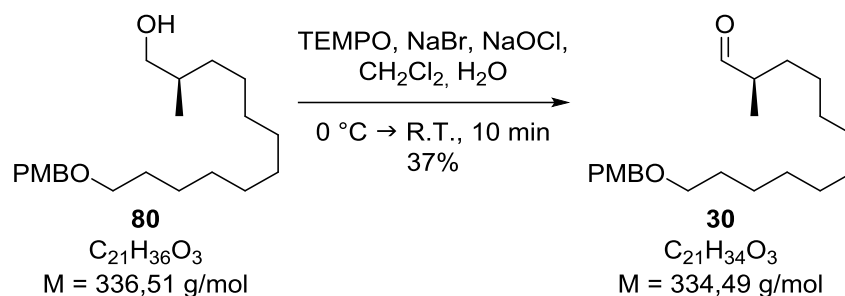
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30 – 7.22 (m, 2H), 6.93 – 6.83 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.53 – 3.38 (m, 3H), 1.65 – 1.54 (m, 4H), 1.43 – 1.23 (m, 16H), 0.91 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 159.2, 131.0, 129.4, 113.9, 72.6, 70.4, 68.6, 55.4, 35.9, 33.3, 30.1, 29.9, 29.8, 29.7, 29.6, 27.1, 26.3, 16.7 ppm.

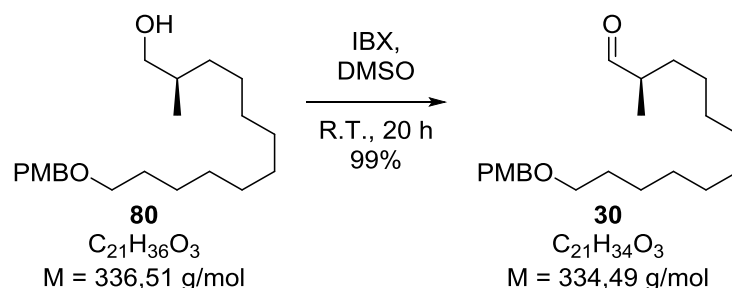
ESI ($C_{21}H_{36}O_3Na$ [$M+Na^+$]) berechnet: 359.2562, gefunden: 359.2562.

R_f (PE:EE – 4:1) 0.27.

$[\alpha]_{589}^{20} = +6$ (c 1.14, CHCl_3).

Aldehyd **30**

Zu einer Lösung von Alkohol **80** (16.3 mg, 0.048 mmol) in Dichlormethan (0.2 mL) wird bei 0 °C 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl (9 mg, 0.006 mmol) gegeben. Anschließend wird in die Reaktionslösung schnell eine neutrale Lösung (pH 7) aus Natriumhypochlorit in Wasser (14%, 0.2 mL, 0.229 mmol), Natriumhydrogencarbonat (50 mg, 0.595 mmol) und Natriumbromid (2.2 mg, 0.021 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 10 Minuten gerührt. Durch die Zugabe von Methanol (0.2 mL) wird die Reaktion beendet. Die Reaktionsmischung wird mit Dichlormethan (3 x 4 mL) und mit Ethylacetat (4 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Ohne weitere Reinigung wird Aldehyd **30** (5.9 mg, 0.018 mmol, 37%) erhalten.



Zu einer Lösung von 2-Iodoxybenzoesäure (459 mg, 1.63 mmol) in Dimethylsulfoxid (7.0 mL) wird eine Lösung von Alkohol **80** (535 mg, 1.58 mmol) in Dimethylsulfoxid (9.0 mL) getropft. Die Reaktionsmischung wird über Nacht gerührt. Durch die Zugabe von Wasser (250 mL) wird die Reaktion beendet. Die Reaktionsmischung wird mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (30 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Ohne weitere Reinigung wird Aldehyd **30** (521 mg, 1.58 mmol, 99%) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.61 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.32 – 7.22 (m, 2H), 6.92 – 6.83 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.43 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.37 – 2.28 (m, 1H), 1.65 – 1.54 (m, 4H), 1.37 – 1.23 (m, 14H), 1.08 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm.

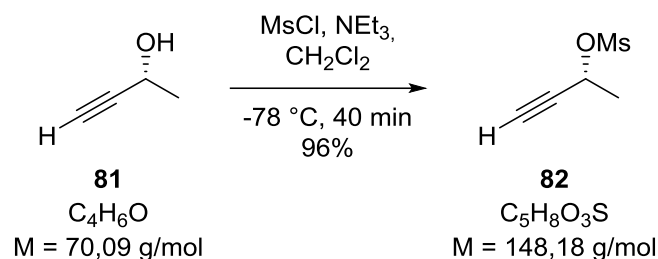
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 205.6, 159.2, 131.0, 129.4, 113.9, 72.6, 70.4, 55.4, 46.5, 30.7, 29.9, 29.8, 29.7, 29.6, 27.1, 26.3, 13.5 ppm.

ESI ($\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 357.2406, gefunden: 357.2391.

R_f (PE:EE – 4:1) 0.80.

$[\alpha]_{589}^{20} = -11$ (c 0.86, CHCl_3).

17.3.2 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 4.2

(R)-But-3-yn-2-ylmethansulfonat (**82**)

Eine Lösung von *(R)*-But-3-yn-2-ol (**81**) (2.0 mL, 1.78 g, 24.9 mmol) in Dichlormethan (24 mL) wird auf $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Es wird Triethylamin (15.6 mL, 11.4 g, 112.5 mmol) und anschließend Mesylchlorid (6.8 mL, 87.4 mmol) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 40 Minuten gerührt. Durch die Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 mL) wird die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (30 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 2:1) wird *(R)*-But-3-yn-2-ylmethansulfonat (**82**) (3.56 g, 24.0 mmol, 96%) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.29 (qd, $J = 6.7, 2.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.70 (d, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 1H), 1.66 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 3H) ppm.

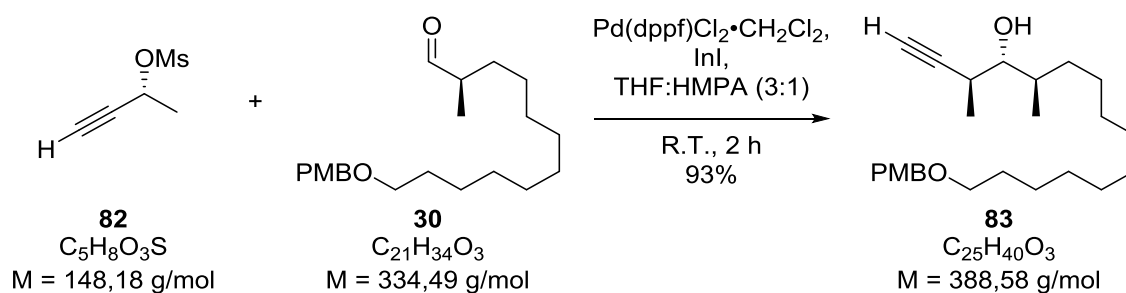
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, $CDCl_3$) δ 80.3, 76.4, 67.6, 39.3, 22.6 ppm.

EI (Niederauflösung; $CH_3O_2S^+$) berechnet: 78.9848, gefunden: 78.9832.

R_f (PE:EE – 4:1) 0.38.

$[\alpha]_{589}^{20} = +108$ (c 1.35, $CHCl_3$).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[87]

anti,anti-Marshall-Produkt **83**

Zu einer Lösung von (*R*)-But-3-yn-2-yl methansulfonat (**82**) (314 mg, 2.11 mmol) in Tetrahydrofuran (3.0 mL) und Hexamethylphosphoramid (2.0 mL) wird eine Lösung von Aldehyd **30** (537 mg, 1.60 mmol) in Tetrahydrofuran (3.0 mL) gegeben. Anschließend wird [1,1'-Bis-(diphenylphosphin)-ferrocen]-dichlorpalladium^{II}-Dichlormethan-Komplex (1:1, 67 mg, 0.08 mmol) und Indiumiodid (573 mg, 2.32 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird zwei Stunden bei Raumtemperatur (21 °C) gerührt. Durch die Zugabe von Wasser (20 mL) wird die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (20 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 9:1) wird *anti,anti*-Marshall-Produkt **83** (579 mg, 1.490 mmol, 93%) erhalten.

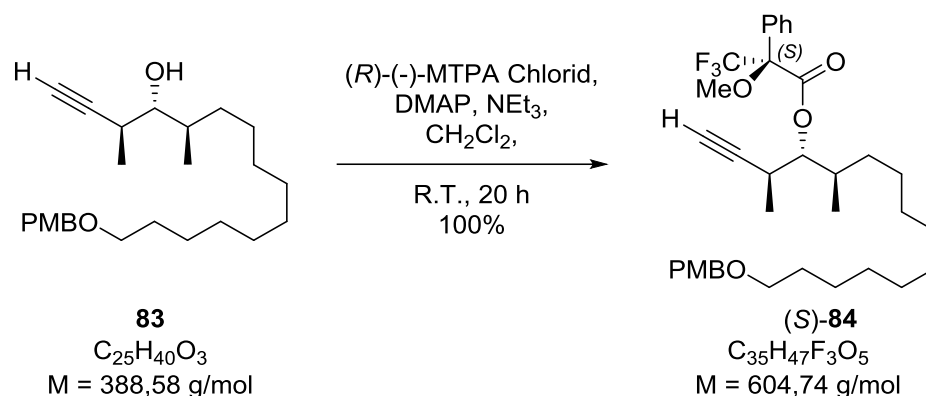
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 – 7.24 (m, 2H), 6.90 – 6.85 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.43 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.10 (td, *J* = 7.8, 3.8 Hz, 1H), 2.77 – 2.69 (m, 1H), 2.11 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.67 – 1.55 (m, 4H), 1.40 – 1.16 (m, 18H), 0.91 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159.3, 131.0, 129.3, 113.9, 85.2, 78.8, 72.6, 71.1, 70.4, 55.4, 37.5, 31.9, 30.2, 30.2, 29.9, 29.8, 29.7, 29.6, 27.0, 26.4, 18.5, 16.2 ppm.

ESI ($C_{25}H_{40}O_3Na$ [$M+Na^+$]) berechnet: 411.2875, gefunden: 411.2873.

R_f (PE:EE – 4:1) 0.58.

$[\alpha]_{589}^{20} = +10$ (c 0.19, CHCl₃).

(S)-Mosher-Ester (S)-84

Zu einer Lösung von *anti,anti*-Marshall-Produkt **83** (2.1 mg, 5.3 μmol) in Dichlormethan (500 μL) wird Dimethylaminopyridin (4.6 mg, 37.3 μmol), Triethylamin (2.0 μL , 1.5 μg , 14.4 μmol) und (*R*)-(-)- α -Methoxy- α -trifluormethylphenylacetylchlorid (2.5 μL , 3.4 μg , 13.1 μmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur (22 $^\circ\text{C}$) über Nacht gerührt. Durch die Zugabe von Ethylacetat (1.0 mL) und wässriger Natriumhydrogensulfat-Lösung (1 M, 1.0 mL) wird die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit wässriger Natriumhydroxid-Lösung (1 M, 1.0 mL), gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2.0 mL) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (2.0 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 9:1) wird (*S*)-Mosher-Ester (*S*)-**84** (3.2 mg, 5.3 μmol , 100%) erhalten.

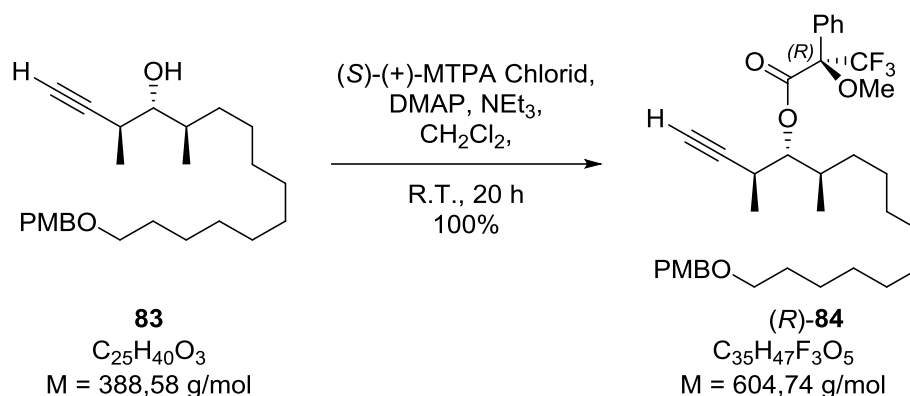
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68 – 7.37 (m, 5H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 6.90 – 6.85 (m, 2H), 4.93 (dd, $J = 7.3, 4.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.43 (t, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 2H), 2.85 (qdd, $J = 7.0, 5.6, 2.6 \text{ Hz}$, 1H), 1.98 (d, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 1.97 – 1.92 (m, 1H), 1.72 – 1.54 (m, 6H), 1.39 – 1.20 (m, 14H), 1.15 (d, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H), 0.96 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (wurde nicht gemessen).

ESI (wurde nicht gemessen).

R_f (PE:EE – 9:1) 0.42.

$[\alpha]_{589}^{20}$ (wurde nicht gemessen).

(R)-Mosher-Ester (*R*)-**84**

Zu einer Lösung von *anti,anti*-Marshall-Produkt **20** (2.3 mg, 5.8 μmol) in Dichlormethan (500 μL) wird Dimethylaminopyridin (4.9 mg, 39.7 μmol), Triethylamin (2.0 μL , 1.5 μg , 14.4 μmol) und (*S*)-(+)- α -Methoxy- α -trifluormethylphenylacetylchlorid (2.5 μL , 3.4 μL , 13.1 μmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur (22 $^\circ\text{C}$) über Nacht gerührt. Durch die Zugabe von Ethylacetat (1.0 mL) und wässriger Natriumhydrogensulfat-Lösung (1 M, 1.0 mL) wird die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit wässriger Natriumhydroxid-Lösung (1 M, 1.0 mL), gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2.0 mL) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (2.0 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 9:1) wird (*R*)-Mosher-Ester (*R*)-**84** (3.5 mg, 5.8 μmol , 100%) erhalten.

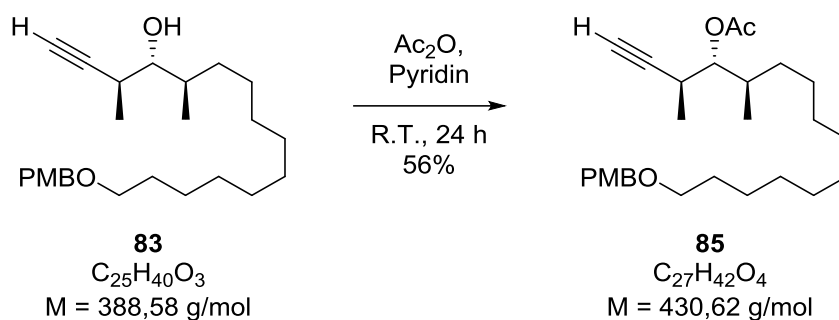
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 – 7.32 (m, 5H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 6.90 – 6.84 (m, 2H), 4.93 (dd, $J = 7.5$, 3.7 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.43 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.88 (qdd, $J = 7.1$, 4.4, 2.5 Hz, 1H), 2.06 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 1.91 (ddd, $J = 9.1$, 7.2, 2.6 Hz, 1H), 1.72 – 1.54 (m, 6H), 1.38 – 1.22 (m, 12H), 1.20 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (wurde nicht gemessen).

ESI (wurde nicht gemessen).

R_f (PE:EE – 9:1) 0.44.

$[\alpha]_{589}^{20}$ (wurde nicht gemessen).

Acetat **85**

Zu einer Lösung von *anti,anti*-Marshall-Produkt **83** (35.0 mg, 0.090 mmol) in Pyridin (0.15 mL) wird bei 0 °C Essigsäureanhydrid (40 μL , 0.419 mmol) getropft. Die Reaktionsmischung wird langsam über Nacht von 0 °C auf Raumtemperatur (22 °C) erwärmt und weitergerührt. Durch die Zugabe der Reaktionsmischung in eiskaltes Wasser (2 mL) bei 0 °C wird die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Schwefelsäure-Lösung (10%, 10 mL), mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 x 50 mL), Wasser (50 mL) und mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (50 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 9:1) wird Acetat **85** (21.7 mg, 0.050 mmol, 56%) erhalten.

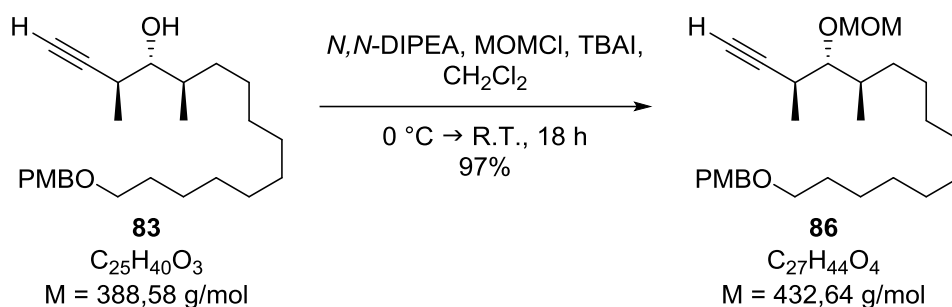
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31 – 7.26 (m, 2H), 6.92 – 6.87 (m, 2H), 4.72 (dd, $J = 8.3, 4.2$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.45 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.84 (ddd, $J = 6.9, 4.3, 2.5$ Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.09 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 1.91 (dd, $J = 14.9, 6.8$ Hz, 1H), 1.69 – 1.54 (m, 2H), 1.41 – 1.24 (m, 16H), 1.18 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 171.1, 159.2, 131.0, 129.3, 113.9, 84.7, 79.0, 72.6, 70.4, 70.0, 55.4, 35.3, 31.9, 30.0, 29.9, 29.7, 29.6, 28.5, 26.8, 26.3, 21.1, 18.0, 15.9 ppm.

ESI ($\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 453.2981, gefunden: 453.2978.

R_f (PE:EE – 4:1) 0.68.

$[\alpha]_{589}^{20} = +1$ (c 0.31, CHCl_3).

Alkin **86**

Zu einer Lösung von *anti,anti*-Marshall-Produkt **83** (25.8 mg, 0.066 mmol) in Dichlormethan (0.50 mL) wird bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ *N,N*-Diisopropylethylamin (0.20 mL, 1.164 mmol), Chlormethylmethylether (50 μL , 53 μg , 0.652 mmol) und Tetrabutylammoniumiodid (2.7 mg, 0.007 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht von $0\text{ }^\circ\text{C}$ auf Raumtemperatur ($20\text{ }^\circ\text{C}$) erwärmt und weitergerührt. Durch die Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) und Diethylether (5 mL) wird die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (2 x 6 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 9:1) wird Alkin **86** (27.7 mg, 0.064 mmol, 97%) erhalten.

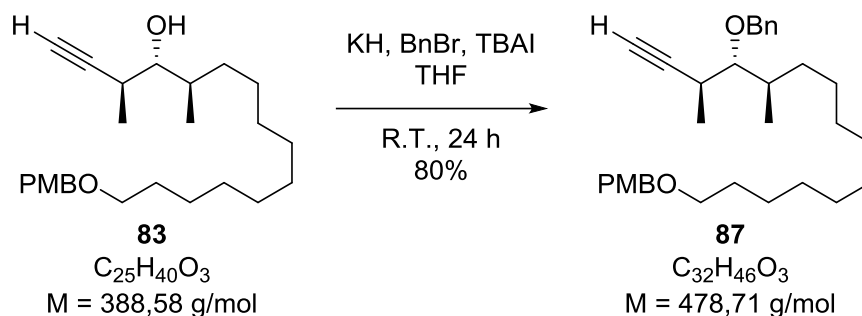
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30 – 7.23 (m, 2H), 6.90 – 6.85 (m, 2H), 4.74 (dd, $J = 26.8, 7.0\text{ Hz}$, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.46 – 3.39 (m, 5H), 3.20 (dd, $J = 6.3, 4.2\text{ Hz}$, 1H), 2.81 – 2.71 (m, 1H), 2.08 (d, $J = 2.5\text{ Hz}$, 1H), 1.85 – 1.74 (m, 1H), 1.63 – 1.53 (m, 4H), 1.40 – 1.19 (m, 17H), 0.98 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 159.2, 131.0, 129.4, 113.9, 98.1, 86.6, 86.0, 72.7, 70.4, 69.9, 56.3, 55.4, 36.4, 32.2, 30.2, 29.9, 29.8, 29.6, 29.0, 27.4, 26.4, 18.7, 16.3 ppm.

ESI ($\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 455.3137, gefunden: 455.3135.

R_f (PE:EE – 9:1) 0.40.

$[\alpha]_{589}^{20} = +11$ (c 0.52, CHCl_3).

Alkin **87**

Zu einer Suspension von Kaliumhydrid (30%ig in Mineralöl; 675 mg, 5.05 mmol) in Tetrahydrofuran (4.0 mL) wird bei Raumtemperatur (22 °C) *anti,anti*-Marshall-Produkt **83** (146.4 mg, 0.40 mmol) in Tetrahydrofuran (4.0 mL) zugegeben. Nach 30 Minuten werden Benzylbromid (0.15 mL, 216 mg, 1.24 mmol) und Tetrabutylammoniumiodid (30.0 mg, 0.08 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 24 Stunden gerührt. Durch die Zugabe von Wasser (5 mL) wird die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit *tert*-Butylmethylether (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 95:5) wird Alkin **87** (153 mg, 0.32 mmol, 80%) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 – 7.23 (m, 7H), 6.91 – 6.84 (m, 2H), 4.67 (dd, $J = 41.8, 11.3$ Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.43 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.11 (dd, $J = 6.5, 4.8$ Hz, 1H), 2.80 (ddd, $J = 7.1, 4.7, 2.5$ Hz, 1H), 2.08 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 1.85 (dt, $J = 9.4, 6.7$ Hz, 1H), 1.64 – 1.55 (m, 4H), 1.39 – 1.14 (m, 17H), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm.

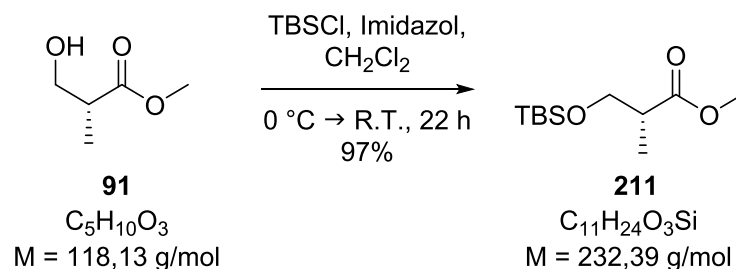
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 159.3, 139.0, 131.0, 129.4, 128.4, 128.0, 127.9, 127.6, 113.9, 87.0, 86.6, 74.5, 72.7, 70.4, 69.8, 55.4, 36.1, 31.9, 30.2, 29.9, 29.8, 29.7, 29.1, 27.3, 26.4, 18.4, 16.6 ppm.

ESI ($\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 501.3345, gefunden: 501.3347.

R_f (PE:EE – 9:1) 0.64.

$[\alpha]_{589}^{20} = +13$ (c 0.90, CHCl_3).

17.3.3 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 4.3

Ester **211**

Zu einer Lösung von (*R*)-3-Hydroxy-2-methylpropionsäure Methylester ((*R*)-Roche Ester) (**91**) (10.0 g, 84.42 mmol) in Dichlormethan (300 mL) wird bei 0 °C Imidazol (7.0 g, 101.9 mmol) zugegeben. Nach fünf Minuten wird eine Lösung aus *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (15.1 g, 98.1 mmol) in Dichlormethan (45 mL) dazu getropft. Die Reaktionsmischung wird langsam über Nacht von 0 °C auf Raumtemperatur (22 °C) langsam erwärmt und gerührt. Anschließend wird die Reaktion abfiltriert und das Lösungsmittel des Filtrats unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 29:1) wird Ester **211** (19.1 g, 82.2 mmol, 97%) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.77 (dd, $J = 9.7, 6.9$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.65 (dd, $J = 9.7, 6.0$ Hz, 1H), 2.71 – 2.58 (m, 1H), 1.13 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 6H) ppm.

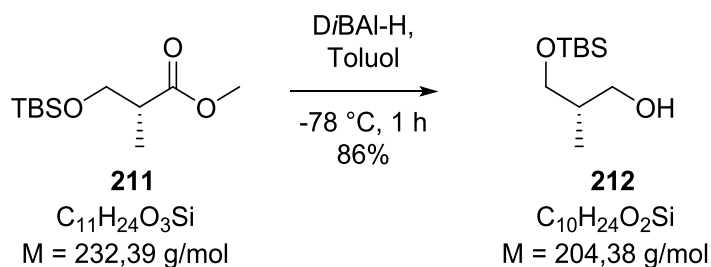
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 175.6, 65.4, 51.7, 42.7, 25.9, 18.4, 13.6, -5.4 ppm.

EI (Niederauflösung; $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{Si}^+$) berechnet: 201.1305, gefunden: 201.1236.

R_f (PE:EE – 9:1) 0.80.

$[\alpha]_{589}^{20} = -20$ (c 1.45, CHCl_3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[99]

Alkohol **212**

Zu einer Lösung von Ester **211** (9.6 g, 41.0 mmol) in Toluol (150 mL) wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ eine Lösung aus Diisobutylaluminiumhydrid (1.2 M in Toluol, 100 mL, 120.0 mmol) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird in eine Mischung aus Essigsäureethylester und gesättigter wässriger Rochelle-Salz-Lösung (1:1, 200 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird bei Raumtemperatur ($22\text{ }^\circ\text{C}$) über Nacht gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (300 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 9:1) wird Alkohol **212** (7.2 g, 35.2 mmol, 86%) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.77 – 3.50 (m, 4H), 2.84 (s, 1H), 1.99 – 1.89 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.83 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H), 0.07 (s, 6H) ppm.

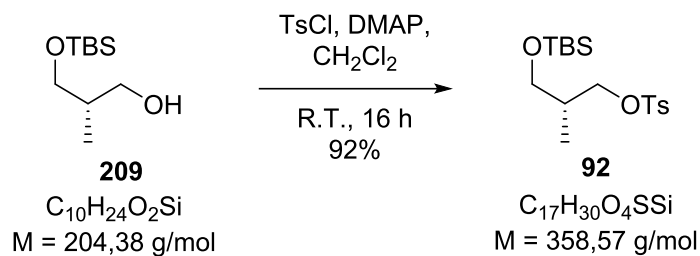
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 69.0, 68.6, 37.1, 26.0, 18.3, 13.2, -5.4, -5.5 ppm.

EI (Niederauflösung; $\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{OSi}^+$) berechnet: 187.1513, gefunden: 187.1528.

R_f (PE:EE – 9:1) 0.42.

$[\alpha]_{589}^{20} = -11$ (c 1.42, CHCl_3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[99]

Tosylat **92**

Zu einer Lösung von Alkohol **209** (2.5 g, 12.0 mmol) in Dichlormethan (100 mL) werden bei Raumtemperatur (21 °C) 4-(Dimethylamino)-pyridin (2.4 g, 19.2 mmol) und portionsweise 4-Toluolsulfonylchlorid (3.1 g, 15.9 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 16 Stunden gerührt. Durch die Zugabe von Wasser (75 mL) wird die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 x 75 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (150 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 9:1) wird Tosylat **92** (4.0 g, 11.1 mmol, 92%) erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 – 7.77 (m, 2H), 7.33 (dd, *J* = 8.6, 0.6 Hz, 2H), 3.97 (ddd, *J* = 37.7, 9.3, 5.9 Hz, 2H), 3.45 (ddd, *J* = 16.6, 10.0, 5.7 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.01 – 1.89 (m, 1H), 0.88 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.81 (s, 9H), -0.02 (s, 6H) ppm.

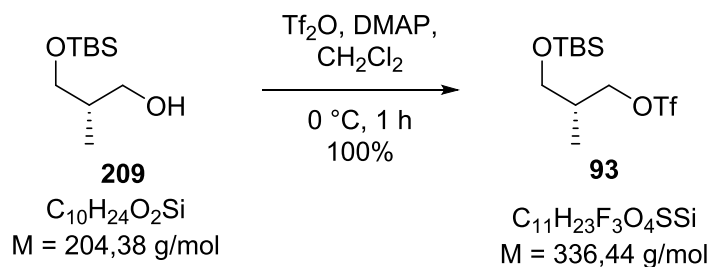
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 144.7, 133.2, 129.9, 128.1, 72.3, 63.9, 35.8, 25.9, 21.8, 18.3, 13.3, -5.4, -5.5 ppm.

ESI (C₁₇H₃₀O₄SSiNa [M+Na⁺]) berechnet: 381.1532, gefunden: 381.1534.

R_f (PE:EE – 3:1) 0.91.

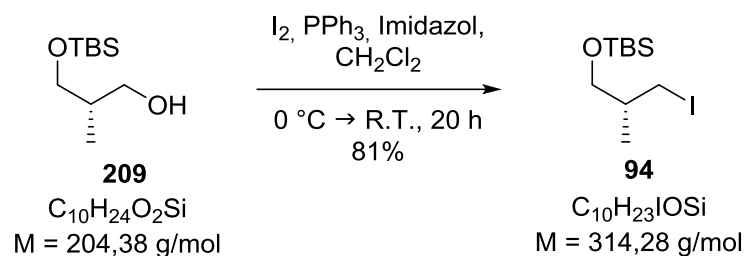
[α]_D²⁰ = -6 (c 1.27, CHCl₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[100]

Triflat **93**

Zu einer Lösung von Alkohol **209** (943 mg, 4.6 mmol) in Dichlormethan (100 mL) werden bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ 4-(Dimethylamino)-pyridin (2.37 g, 14.7 mmol) und Trifluormethansulfonsäureanhydrid (1.00 mL, 5.9 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird eine Stunde gerührt. Durch die Zugabe von gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (100 mL) wird die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (150 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Ohne weitere Reinigung wird Triflat **93** (1.54 g, 4.6 mmol, 100%) erhalten.

Aufgrund der Instabilität der Verbindung wurden keine analytischen Untersuchungen durchgeführt.

Iodid **94**

Zu einer Lösung von Alkohol **209** (1.0 g, 4.9 mmol) in Dichlormethan (20 mL) werden bei 0 °C Triphenylphosphin (1.7 g, 6.4 mmol) und Imidazol (511 mg, 7.4 mmol) gegeben. Es wird portionsweise Iod (1.7 g, 6.7 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird unter Lichtausschluss über Nacht von 0 °C auf Raumtemperatur (22 °C) langsam erwärmt und gerührt. Durch die Zugabe von Diethylether (30 mL) wird die Reaktion beendet. Die Reaktionsmischung wird abfiltriert und das Filtrat mit 10%iger wässriger Natriumthiosulfat-Lösung (50 mL), mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (50 mL) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (50 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:Et₂O – 50:1) wird Iodid **94** (1.25 g, 4.0 mmol, 81%) erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.46 (ddd, *J* = 16.9, 10.0, 6.0 Hz, 2H), 3.28 (ddd, *J* = 23.6, 9.5, 5.4 Hz, 2H), 1.69 – 1.59 (m, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 5H) ppm.

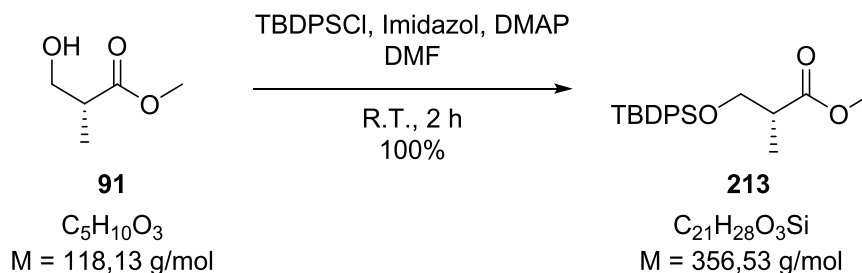
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 66.9, 37.5, 26.0, 17.4, 14.0, -5.2 ppm.

ESI (C₁₀H₂₃OSi [M-I⁺]) berechnet: 187.1518, gefunden: 187.1516.

R_f (PE:Et₂O – 50:1) 0.91.

[α]_D²⁰ = -10 (c 0.68, CHCl₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[101]

Ester **213**

Zu einer Lösung von (*R*)-3-Hydroxy-2-methylpropionsäure Methylester ((*R*)-Roche Ester) (**91**) (10.02 g, 84.0 mmol) in Dimethylformamid (80 mL) wird Imidazol (12.69 g, 184.5 mmol), *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid (24.0 mL, 25.4 g, 90.4 mmol) und Dimethylaminopyridin (259 g, 2.1 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird zwei Stunden bei Raumtemperatur (22 °C) gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Ethylacetat (300 mL) verdünnt. Die organische Phase wird mit Wasser (50 mL) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (50 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 9:1) wird Ester **213** (29.9 g, 84.0 mmol, 100%) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7.73 – 7.57 (m, 4H), 7.50 – 7.35 (m, 6H), 3.76 (d, $J = 2.9 \text{ Hz}$, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.77 – 2.67 (m, 1H), 1.08 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H), 0.96 (s, 9H) ppm.

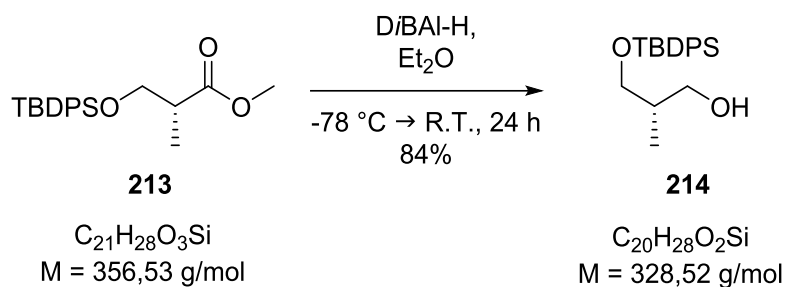
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO) δ 174.5, 135.0, 132.8, 129.9, 127.9, 65.6, 51.4, 41.6, 26.5, 18.8, 13.1 ppm.

ESI ($\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{SiNa}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 379.1705, gefunden: 379.1703.

R_f (PE:EE – 4:1) 0.87.

$[\alpha]_{589}^{20} = -16$ (c 1.99, CHCl_3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[102]

Alkohol **214**

Zu einer Lösung von Ester **210** (20.0 g, 46.0 mmol) in Diethylether (200 mL) wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ eine Lösung aus Diisobutylaluminiumhydrid (1 M in Dichlormethan, 100 mL, 100.0 mmol) getropft. Die Reaktionslösung wird eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt und über Nacht von $-78\text{ }^\circ\text{C}$ auf Raumtemperatur ($21\text{ }^\circ\text{C}$) erwärmt. Anschließend wird die Reaktionsmischung von Raumtemperatur ($21\text{ }^\circ\text{C}$) auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und durch die Zugabe von Methanol (30 mL) und gesättigter wässriger Rochelle-Salz-Lösung (90 mL) wird die Reaktion beendet. Die Reaktionsmischung wird von $0\text{ }^\circ\text{C}$ auf Raumtemperatur ($21\text{ }^\circ\text{C}$) erwärmt und eine Stunde gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether ($2 \times 60\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (150 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 95:5) wird Alkohol **214** (12.6 g, 38.4 mmol, 84%) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 – 7.64 (m, 4H), 7.48 – 7.36 (m, 6H), 3.73 (dd, $J = 10.0, 4.5\text{ Hz}$, 1H), 3.68 (t, $J = 5.8\text{ Hz}$, 2H), 3.59 (dd, $J = 10.1, 7.8\text{ Hz}$, 1H), 2.52 (t, $J = 5.7\text{ Hz}$, 1H), 2.00 (td, $J = 12.4, 6.4\text{ Hz}$, 1H), 1.06 (s, 9H), 0.83 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H) ppm.

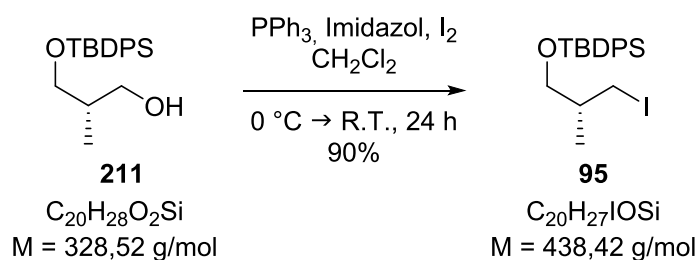
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 135.7, 133.3, 129.9, 127.9, 68.9, 67.9, 37.4, 27.0, 19.3, 13.3 ppm.

ESI ($\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{SiNa}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 351.1756, gefunden: 351.1754.

R_f (PE:EE – 4:1) 0.58.

$[\alpha]_{589}^{20} = -8$ (c 0.97, CHCl_3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[102]

Iodid **95**

Zu einer Lösung von Alkohol **211** (4.25 g, 7.8 mmol) in Dichlormethan (30 mL) werden bei 0 °C Triphenylphosphin (2.66 g, 10.0 mmol) und Imidazol (919 mg, 13.4 mmol) gegeben. Es wird portionsweise Iod (3.21 g, 12.5 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird unter Lichtausschluss über Nacht von 0 °C auf Raumtemperatur (22 °C) erwärmt und gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Diethylether (30 mL) verdünnt. Die Reaktionsmischung wird filtriert und das Filtrat mit 10%iger-wässriger Natriumthiosulfat-Lösung (100 mL), mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (100 mL) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (100 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:Et₂O – 50:1) wird Iodid **95** (3.07 g, 7.0 mmol, 90%) erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 – 7.65 (m, 4H), 7.49 – 7.37 (m, 6H), 3.55 (ddd, *J* = 17.0, 10.1, 5.9 Hz, 2H), 3.39 (ddd, *J* = 25.8, 9.5, 5.5 Hz, 2H), 1.81 – 1.69 (m, 1H), 1.09 (s, 9H), 0.99 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H) ppm.

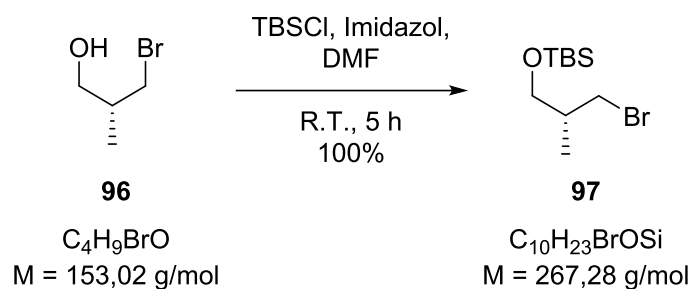
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 135.8, 135.7, 133.7, 133.6, 129.8, 127.8, 67.5, 37.7, 27.0, 19.4, 17.5, 13.7 ppm.

ESI (C₂₀H₂₇IOSi [M+Na⁺]) berechnet: 461.0774, gefunden: 461.0773.

R_f (PE:Et₂O – 50:1) 0.91.

[α]₅₈₉²⁰ = -4 (c 1.63, CHCl₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[101]

Bromid **97**

Zu einer Lösung von (*R*)-3-Brom-2-methylpropan-1-ol (**96**) (0.70 mL, 1.02 g, 6.5 mmol) in Dimethylformamid (25 mL) wird bei Raumtemperatur (24 °C) Imidazol (1.13 g, 16.4 mmol) gegeben. Nach fünf Minuten wird portionsweise *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (1.25 g, 8.2 mmol) zugefügt. Die Reaktionsmischung wird fünf Stunden bei Raumtemperatur (24 °C) gerührt. Durch die Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (25 mL) wird die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (2 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (50 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 95:5) wird Bromid **97** (1.73 g, 6.46 mmol, 100%) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.62 – 3.42 (m, 4H), 2.02 – 1.92 (m, 1H), 0.98 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 6H) ppm.

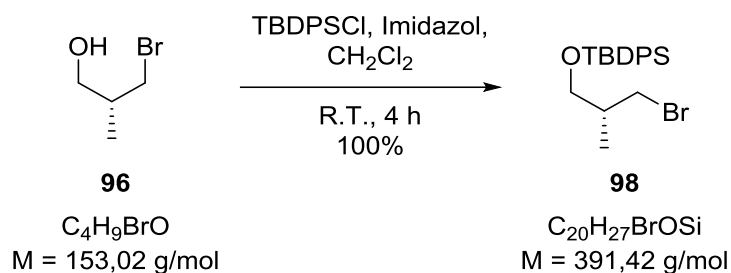
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 65.5, 48.0, 38.2, 37.9, 26.0, 15.6, -5.3 ppm.

ESI ($\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{OSi} [\text{M}-\text{Br}^+]$) berechnet: 187.1518, nicht gefunden.

R_f (PE – 1) 0.87.

$[\alpha]_{589}^{20} = -13$ (c 0.73, CHCl_3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[103]

Bromid **98**

Zu einer Lösung von (*R*)-3-Brom-2-methylpropan-1-ol (**96**) (1.50 mL, 2.20 g, 13.9 mmol) in Dichlormethan (35 mL) wird bei Raumtemperatur (22 °C) Imidazol (2.00 g, 29.1 mmol) gegeben. Nach fünf Minuten wird *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid (4.40 mL, 4.65 g, 16.6 mmol) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird fünf Stunden bei Raumtemperatur (22 °C) gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:Et₂O – 95:5) wird Bromid **98** (5.44 g, 13.9 mmol, 100%) erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71 – 7.64 (m, 4H), 7.47 – 7.35 (m, 6H), 3.58 (dddd, *J* = 18.7, 11.9, 9.9, 5.3 Hz, 4H), 2.11 – 1.99 (m, 1H), 1.06 (s, 9H), 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 135.8, 135.7, 133.7, 129.8, 127.8, 127.7, 66.2, 38.1, 38.0, 27.0, 19.5, 15.7 ppm.

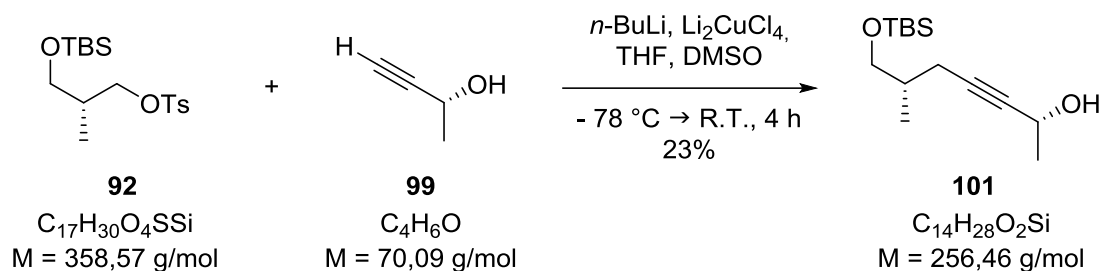
EI (Niederauflösung; C₂₀H₂₇BrOSi) berechnet: 390.1015, nicht gefunden.

ESI (C₂₀H₂₇BrOSi [M+Na⁺]) berechnet: 413.0912, nicht gefunden.

R_f (PE:Et₂O – 95:5) 0.87.

[α]₅₈₉²⁰ = -5 (c 1.69, CHCl₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[104]

Kupplungsprodukt **101**

Zu einer Lösung von (*R*)-But-3-yn-2-ol (**99**) (0.16 mL, 142 mg, 2.00 mmol) in Tetrahydrofuran (0.5 mL) wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ eine Lösung aus *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 2.5 mL, 4.00 mmol) getropft. Die Reaktionsmischung wird eine Stunde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und daraufhin Tosylat **92** (185 mg, 0.51 mmol) in Tetrahydrofuran (0.5 mL) und Dimethylsulfoxid (0.5 mL) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird von $-78\text{ }^\circ\text{C}$ auf Raumtemperatur ($21\text{ }^\circ\text{C}$) erwärmt und über Nacht gerührt. Eine Lösung aus Dilithiumtetrachlorocuprat (0.1 M in THF, 2 mL, 0.20 mmol) wird zugegeben und die Reaktionsmischung zwei Stunden weitergerührt. Durch die Zugabe der Reaktionslösung in Salzsäure (1 M, 10 mL) bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ wird die Reaktion beendet. Die Mischung wird gerührt und anschließend werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 x 5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 9:1) wird Kupplungsprodukt **101** (29.8 mg, 0.12 mmol, 23%) erhalten.

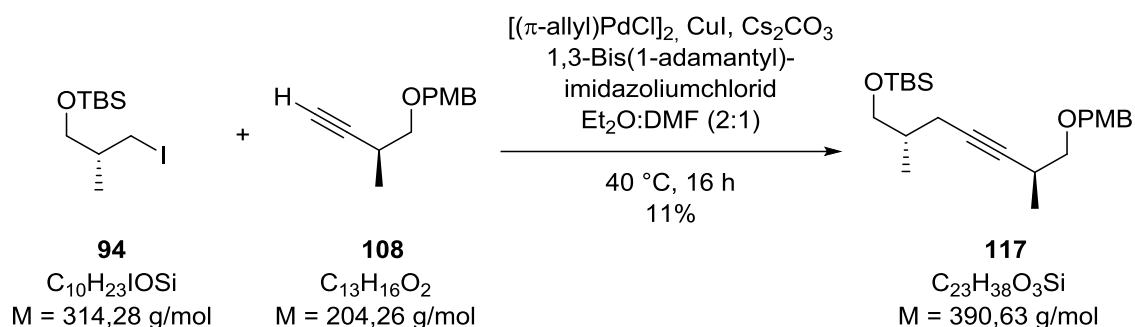
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.61 – 4.44 (m, 1H), 3.47 (qd, $J = 9.8, 6.1\text{ Hz}$, 2H), 2.30 (dddd, $J = 16.6, 5.7, 1.9, 1.0\text{ Hz}$, 1H), 2.13 (ddt, $J = 16.6, 7.0, 1.8\text{ Hz}$, 1H), 1.86 – 1.76 (m, 1H), 1.43 (d, $J = 6.5\text{ Hz}$, 3H), 0.95 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 83.3, 66.9, 58.8, 35.4, 26.1, 25.0, 22.4, 16.2, -5.2, -5.3 ppm.

ESI ($\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{SiNa}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 279.1756, gefunden: 279.1758.

R_f (PE:EE – 4:1) 0.67.

$[\alpha]_{589}^{20} = -10$ (c 0.21, CHCl_3).

Kupplungsprodukt **117**

Es werden 1,3-Bis(1-adamantyl)-imidazoliumchlorid (4.6 mg, 12 μmol), Kupferiodid (7.0 mg, 36 μmol), Allylpalladium^(III)chlorid Dimer (5.7 mg, 15 μmol , 17mol%) und Cäsiumcarbonat (112.9 mg, 345 μmol) in eine Mischung aus Diethylether und Dimethylformamid (2:1, 0.5 mL) in einem Glasdruckgefäß (*sealed tube*) gegeben. Zu dieser Mischung wird eine Lösung aus Alkin **108** (87.9 mg, 428 μmol) und Iodid **94** (81.1 mg, 257 μmol) in einer Mischung aus Diethylether und Dimethylformamid (2:1, 0.5 mL) gefügt. Die Reaktionsmischung wird 16 Stunden unter Lichtausschluss bei 40 °C gerührt. Durch die Zugabe von Diethylether (10 mL) und gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (10 mL) wird die Reaktion beendet. Die Reaktionsmischung wird eine Stunde gerührt und mit wässriger Salzsäure-Lösung (2 M, 25 mL) gewaschen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (50 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 95:5) wird Kupplungsprodukt **117** (11.5 mg, 29 μmol , 11%) erhalten.

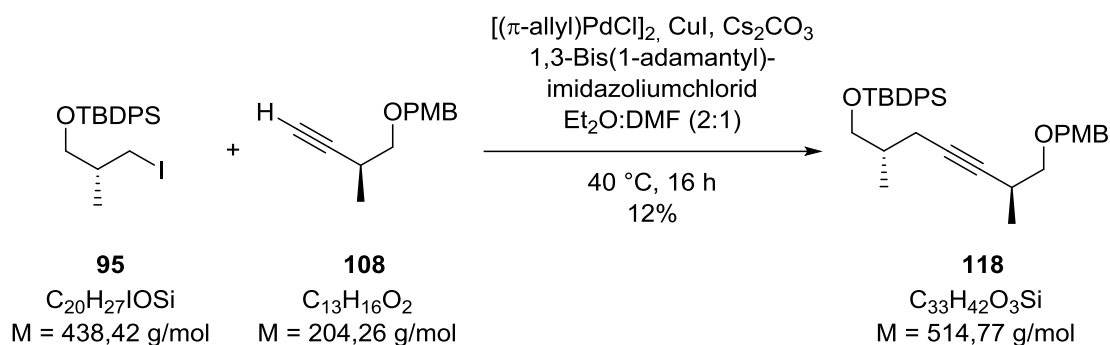
¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29 – 7.24 (m, 2H), 6.90 – 6.85 (m, 2H), 4.48 (d, $J = 3.3\text{ Hz}$, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.51 – 3.44 (m, 3H), 3.29 (dd, $J = 9.0, 7.8\text{ Hz}$, 1H), 2.75 – 2.64 (m, 1H), 2.23 (ddd, $J = 16.5, 5.8, 2.2\text{ Hz}$, 1H), 2.08 (ddd, $J = 16.4, 6.8, 2.2\text{ Hz}$, 1H), 1.83 – 1.73 (m, 1H), 1.17 (d, $J = 6.9\text{ Hz}$, 3H), 0.94 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.3, 129.4, 113.9, 83.2, 79.6, 74.4, 72.8, 67.0, 55.4, 35.6, 26.9, 26.1, 22.5, 18.4, 16.2, -5.2 ppm.

ESI ($\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{SiNa}$ [$M+\text{Na}^+$]) berechnet: 413.2488, gefunden: 413.2483.

R_f (PE:EE – 9:1) 0.66.

$[\alpha]_{589}^{20} = -9$ (c 0.38, CHCl_3).

Kupplungsprodukt **118**

Es werden 1,3-Bis(1-adamantyl)-imidazoliumchlorid (4.7 mg, 12 μmol), Kupferiodid (5.6 mg, 29 μmol), Allylpalladium^(II)chlorid Dimer (6.4 mg, 17 μmol , 19mol%) und Cäsiumcarbonat (107.1 mg, 327 μmol) in eine Mischung aus Diethylether und Dimethylformamid (2:1, 0.5 mL) in einen Glasdruckgefäß (*sealed tube*) gegeben. Zu dieser Mischung wird eine Lösung aus Alkin **108** (137.9 mg, 672 μmol) und Iodid **95** (142.0 mg, 322 μmol) in einer Mischung aus Diethylether und Dimethylformamid (2:1, 0.5 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 16 Stunden unter Lichtausschluss bei 40 °C gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung über eine kurze Kieselgel-Säule filtriert und mit einer Mischung aus Petrolether:Dichlormethan (1:1) gewaschen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 95:5) wird Kupplungsprodukt **118** (19.6 mg, 38 μmol , 12%) erhalten.

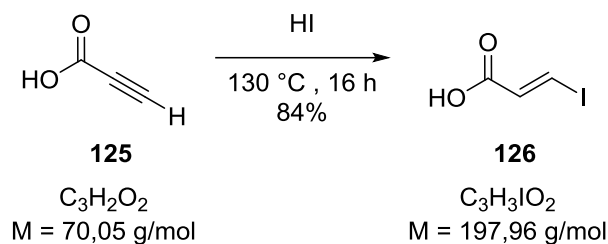
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68 – 7.65 (m, 4H), 7.44 – 7.34 (m, 6H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 6.90 – 6.85 (m, 2H), 4.46 (d, $J = 4.6\text{ Hz}$, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.67 – 3.47 (m, 2H), 3.47 – 3.23 (m, 2H), 2.78 – 2.64 (m, 1H), 2.25 (dddd, $J = 16.5, 9.3, 6.4, 2.2\text{ Hz}$, 2H), 1.87 (dq, $J = 12.8, 6.4\text{ Hz}$, 1H), 1.14 (d, $J = 6.9\text{ Hz}$, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.97 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 159.3, 135.8, 135.7, 129.7, 129.4, 129.3, 127.8, 127.7, 113.9, 83.2, 79.6, 74.4, 72.7, 67.7, 55.4, 35.7, 27.0, 26.7, 22.7, 19.5, 18.4, 16.3 ppm.

ESI ($\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{SiNa}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 537,2801, gefunden: 537.2803.

R_f (PE:EE – 9:1) 0.79.

$[\alpha]_{589}^{20} = -2$ (c 0.69, CHCl_3).

(E)-3-Iodacrylsäure (126)

Propiolsäure (**125**) wird (1.40 g, 19.0 mmol) zu einer wässrigen Iodwasserstoffsäure-Lösung (57%, 4.50 mL) in einem Glasdruckbehälter (*sealed tube*) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 16 Stunden unter Lichtausschluss bei 95 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser (10 mL) verdünnt. Die Mischung wird filtriert, der erhaltene Feststoff wird mit Wasser (20 mL) und anschließend mit Petrolether (10 mL) gewaschen. Das weiße Pulver wird unter Vakuum getrocknet. Ohne weitere Reinigung wird (E)-3-Iodacrylsäure (**126**) (3.14 g, 15.88 mmol, 84%) erhalten.

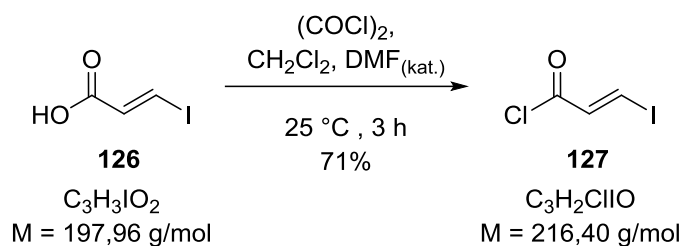
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7.93 (d, $J = 14.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.84 (d, $J = 14.9 \text{ Hz}$, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO) δ 165.2, 137.0, 101.9 ppm.

EI (Niederauflösung; $C_3H_3IO_2^+$) berechnet: 197.9178, gefunden: 197.9198.

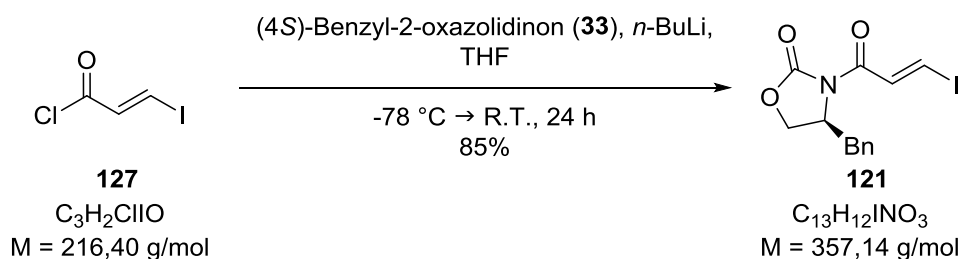
R_f (PE:EE – 1:1) 0.29.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[118-119]

Oxazolidinon **121**

Zu einer Lösung von (*E*)-3-Iodacrylsäure (**126**) (1.36 g, 6.8 mmol) in Dichlormethan (3.0 mL) wird Oxalylchlorid (0.66 mL, 7.6 mmol) gegeben. Anschließend werden drei Tropfen Dimethylformamid zugegeben. Die Reaktionsmischung wird drei Stunden bei Raumtemperatur (21 °C) unter Lichtausschluss gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach Destillation unter vermindertem Druck ($P = 15\text{ mbar}$, $\theta_{\text{eb}}(P_{\text{ver}}) = 60\text{ }^\circ\text{C}$) wird (*E*)-3-Iodacrylsäurechlorid **127** (1.05 g, 4.8 mmol, 71%) erhalten.

Aufgrund der Instabilität der Verbindung wurden keine analytischen Untersuchungen durchgeführt.



Eine Lösung von (4*S*)-Benzyl-2-oxazolidinon (**33**) (721 mg, 4.0 mmol) in Tetrahydrofuran (10 mL) wird auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und es wird *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 1.80 mL, 4.5 mmol) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 20 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Es wird (*E*)-3-Iodacrylsäurechlorid (**127**) (1.05 g, 4.8 mmol) dazugegeben. Die Reaktionsmischung wird von $-78\text{ }^\circ\text{C}$ auf Raumtemperatur (22 °C) unter Lichtausschluss über Nacht erwärmt und weitergerührt. Anschließend wird die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (20 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit wässriger Natriumhydroxid-Lösung (1 M, 30 mL) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (50 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 9:1) wird Oxazolidinon **121** (1.21 g, 3.4 mmol, 85%) erhalten.

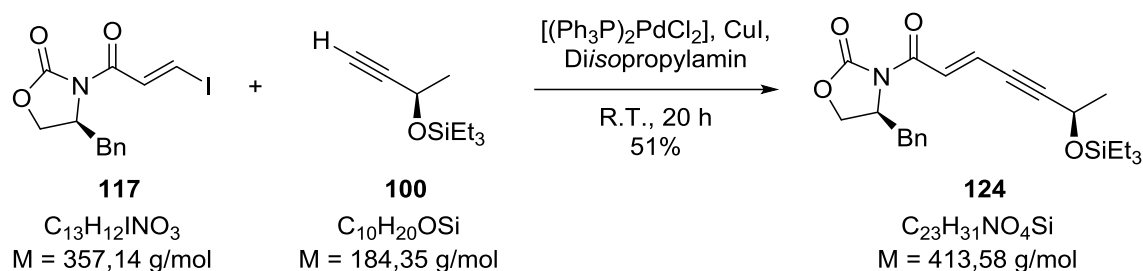
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (d, $J = 14.5\text{ Hz}$, 1H), 8.16 (d, $J = 14.5\text{ Hz}$, 1H), 7.37 – 7.28 (m, 3H), 7.23 – 7.19 (m, 2H), 4.71 (ddd, $J = 12.8, 7.0, 3.3\text{ Hz}$, 1H), 4.26 – 4.17 (m, 2H), 3.32 (dd, $J = 13.4, 3.3\text{ Hz}$, 1H), 2.80 (dd, $J = 13.4, 9.5\text{ Hz}$, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 162.9, 153.2, 139.9, 135.3, 135.1, 129.6, 129.2, 127.6, 123.9, 102.1, 66.5, 55.4, 37.8 ppm.

ESI ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{INO}_3\text{Na}$ [$M+\text{Na}^+$]) berechnet: 379.9760, gefunden: 379.9765.

R_f (PE:EE – 4:1) 0.47.

$[\alpha]_{589}^{20}$ = +54 (c 1.28, CHCl_3).

Kupplungsprodukt **124**

Eine Lösung von Oxazolidinon **117** (39.2 mg, 109 μmol) in Diisopropylamin (0.50 mL) wird entgast und es wird Bis-(triphenylphosphin)-palladium^{II}dichlorid (10.7 mg, 15 μmol , 7mol%), Kupferiodid (5.1 mg, 27 μmol) und Alkin **100** (64.4 mg, 348 μmol) in Diisopropylamin (0.50 mL) zugegeben. Die Reaktionslösung wird 20 Stunden unter Lichtausschluss bei Raumtemperatur (22 °C) gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung über eine kurze Kieselgel-Säule filtriert und mit einer Mischung aus Petrolether:Dichlormethan (1:1, 5 mL) gewaschen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 9:1) wird Kupplungsprodukt **124** (23.0 mg, 56 μmol , 51%) erhalten.

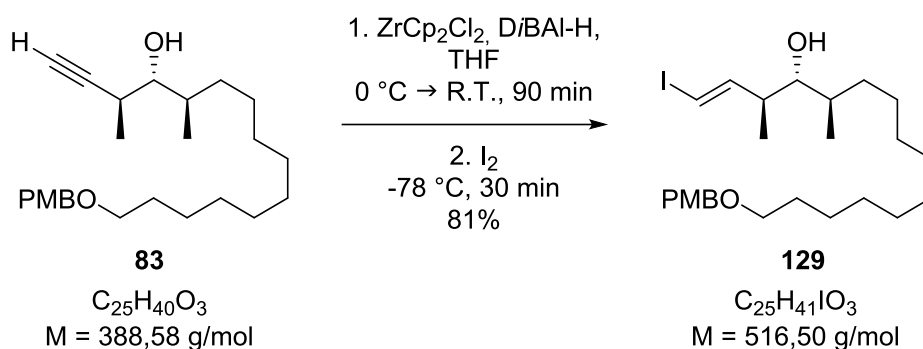
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (dd, $J = 27.4, 12.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.37 – 7.18 (m, 5H), 6.28 (dd, $J = 17.8, 8.3 \text{ Hz}$, 1H), 4.94 – 4.81 (m, 1H), 4.79 – 4.68 (m, 1H), 4.25 – 4.14 (m, 2H), 3.41 – 3.30 (m, 1H), 2.80 (dd, $J = 13.4, 9.6 \text{ Hz}$, 1H), 1.30 (dd, $J = 6.3, 3.9 \text{ Hz}$, 3H), 1.00 – 0.94 (m, 9H), 0.69 – 0.58 (m, 6H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 165.3, 153.2, 146.2, 135.5, 129.6, 129.1, 127.5, 120.2, 119.7, 93.5, 79.7, 67.6, 59.2, 55.5, 38.0, 25.8, 6.9, 4.9 ppm.

ESI ($C_{23}H_{31}NO_4Na$ [$M+Na^+$]) berechnet: 436.1920, gefunden: 436.1918.

R_f (PE:EE – 95:5) 0.39.

$[\alpha]_{589}^{20}$ = +79 (c 0.32, CHCl_3).

Vinyljodid **129**

Zu einer Lösung von Bis(cyclopentadienyl)zirconium^(IV)dichlorid (16.9 mg, 57 μmol) in Tetrahydrofuran (0.15 mL) bei $0 \text{ }^\circ\text{C}$ wird eine Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid (1 M in Dichlormethan, 60 μL , 60 μmol) getropft. Die Suspension wird 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Es wird eine Lösung von *anti,anti*-Marshall-Produkt **20** (19.8 mg, 51 μmol) in Tetrahydrofuran (100 μL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird von $0 \text{ }^\circ\text{C}$ auf Raumtemperatur ($21 \text{ }^\circ\text{C}$) erwärmt und eine Stunde gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung von Raumtemperatur auf $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und Iod (17.5 mg, 68 μmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 30 Minuten unter Lichtausschluss bei dieser Temperatur gerührt. Durch die Zugabe von Salzsäure (1 M, 5 mL) und Methyl-*tert*-butylether (5 mL) wird die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Methyl-*tert*-butylether (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumthiosulfat (10 mL), gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 mL) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 9:1) wird Vinyljodid **47** (21.2 mg, 41 μmol , 81%) erhalten.

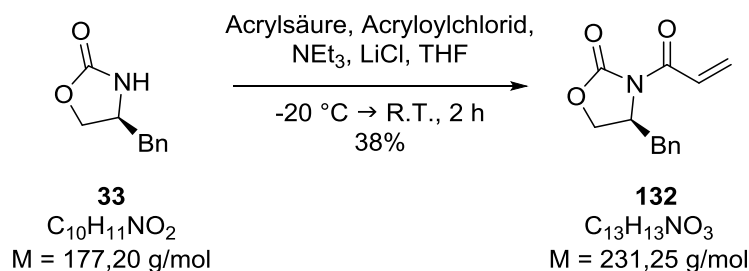
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 – 7.21 (m, 2H), 6.90 – 6.85 (m, 2H), 6.54 (dd, $J = 14.5, 8.7 \text{ Hz}$, 1H), 6.09 (d, $J = 14.5 \text{ Hz}$, 1H), 5.18 – 5.06 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.43 (t, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 2H), 3.13 (dd, $J = 10.9, 5.5 \text{ Hz}$, 1H), 2.42 (ddd, $J = 20.7, 13.8, 6.9 \text{ Hz}$, 1H), 1.63 – 1.55 (m, 5H), 1.38 – 1.20 (m, 14H), 1.03 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H), 0.93 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, $CDCl_3$) δ 159.2, 148.0, 140.4, 131.0, 129.4, 116.3, 113.9, 79.3, 72.6, 70.4, 55.443.7, 41.7, 36.1, 35.8, 31.1, 30.8, 30.2, 29.9, 29.8, 29.6, 27.3, 27.1, 26.4, 17.3, 17.1, 16.7, 16.4 ppm.

ESI ($C_{25}H_{41}IO_3Na$ [$M+Na^+$]) berechnet: 539,1998, gefunden: 539,1992.

R_f (PE:EE – 9:1) 0.37.

$[\alpha]_{589}^{20}$ (nicht gemessen: Produkt liegt als Mischung vor).

(S)-3-Acryloyl-4-benzyloxazolidin-2-on (132)

Zu einer Lösung von Acrylsäure (1.27 mL, 18.1 mmol) in Tetrahydrofuran (60 mL) und Triethylamin (4.80 mL, 3.50 g 34.6 mmol) wird bei -20 °C langsam Acryloylchlorid (1.40 mL, 1.57 g, 16.6 mmol) getropft. Die Reaktionsmischung wird zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird Lithiumchlorid (0.71 g, 16.6 mmol) und (S)-4-Benzyloxazolidin-2-on (**33**) (2.39 g, 13.3 mmol) zugegeben und die trübe Lösung wird von -20 °C auf Raumtemperatur (24 °C) über Nacht erwärmt und gerührt. Durch die Zugabe von wässrige-Salzsäure-Lösung (0.2 M, 100 mL) wird die Reaktion beendet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit halbgesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (100 mL) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (100 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 4:1) wird (S)-3-Acryloyl-4-benzyloxazolidin-2-on (**132**) (1.18 g, 5.1 mmol, 38%) erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (dd, *J* = 17.0, 10.5 Hz, 1H), 7.37 – 7.27 (m, 3H), 7.26 – 7.17 (m, 2H), 6.61 (dd, *J* = 17.0, 1.8 Hz, 1H), 5.94 (dd, *J* = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 4.75 (ddd, *J* = 10.7, 6.6, 3.2 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 3.35 (dd, *J* = 13.3, 3.3 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 13.4, 9.6 Hz, 1H) ppm.

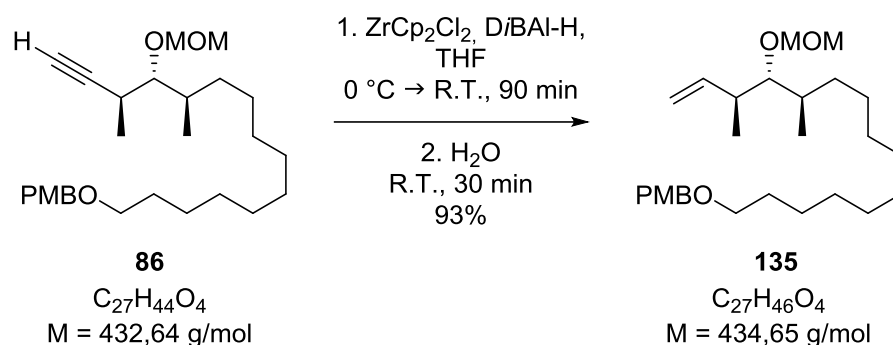
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.0, 153.5, 135.3, 132.1, 129.6, 129.12, 129.1, 127.5, 66.4, 55.5, 37.9 ppm.

ESI (C₁₃H₁₃NO₃Na [M+Na⁺]) berechnet: 254.0793, gefunden: 254.0798.

R_f (PE:EE – 4:1) 0.26.

[α]₅₈₉²⁰ = +77 (c 0.75, CHCl₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[122]

Alken **135**

Zu einer Lösung von Bis-(cyclopentadienyl)-zirconium^{IV}dichlorid (35.6 mg, 114 μmol) in Tetrahydrofuran (0.30 mL) wird bei $0 \text{ }^\circ\text{C}$ eine Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid (1 M in Dichlormethan, 150 μL , 150 μmol) getropft. Die Suspension wird 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Es wird eine Lösung von Alkin **86** (35.4 mg, 81 μmol) in Tetrahydrofuran (0.30 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird von $0 \text{ }^\circ\text{C}$ auf Raumtemperatur ($22 \text{ }^\circ\text{C}$) erwärmt und ein Stunde gerührt. Durch die Zugabe von Wasser (2 mL) und Methyl-*tert*-butylether (5 mL) wird die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Methyl-*tert*-butylether (2 x 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat (5 mL) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 9:1) wird Alken **135** (32.8 mg, 75 μmol , 93%) erhalten.

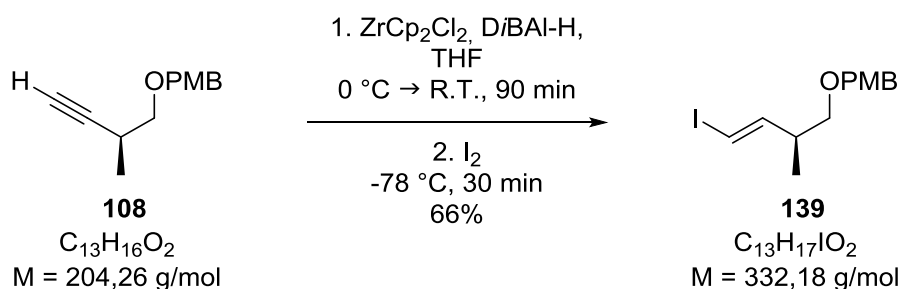
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28 – 7.24 (m, 2H), 6.90 – 6.85 (m, 2H), 5.87 (ddd, $J = 17.3, 10.4, 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 5.06 – 4.96 (m, 2H), 4.66 – 4.63 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.43 (t, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.18 – 3.10 (m, 1H), 2.51 – 2.40 (m, 1H), 1.70 – 1.48 (m, 5H), 1.37 – 1.22 (m, 14H), 1.04 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H), 0.90 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 159.2, 141.5, 131.0, 129.4, 114.3, 113.9, 98.5, 98.3, 89.1, 87.9, 72.7, 70.4, 56.2, 56.1, 55.4, 40.6, 36.1, 35.5, 32.0, 30.2, 29.9, 29.8, 29.7, 27.6, 26.4, 18.3, 17.3, 16.6, 12.0 ppm.

ESI ($\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_4$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 457.3294, gefunden: 457.3291.

R_f (PE:EE – 9:1) 0.44.

$[\alpha]_{589}^{20} = +44$ (c 0.25, CHCl_3).

Vinyl iodid **139**

Zu einer Lösung von Bis-(cyclopentadienyl)-zirconium^{IV}dichlorid (330.4 mg, 1.12 mmol) in Tetrahydrofuran (2.0 mL) wird bei 0 °C eine Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid (1 M in Tetrahydrofuran, 1.10 mL, 1.10 mmol) getropft. Die Suspension wird 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Es wird eine Lösung von Alkin **108** (224.6 mg, 1.10 mmol) in Tetrahydrofuran (2.0 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird von 0 °C auf Raumtemperatur (21 °C) erwärmt und 1.5 Stunden gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung von Raumtemperatur auf -78 °C gekühlt und Iod (343.7 mg, 1.34 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 30 Minuten unter Lichtausschluss bei dieser Temperatur gerührt. Durch die Zugabe von wässriger Salzsäure-Lösung (1 M, 25 mL) und Methyl-*tert*-butylether (25 mL) wird die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Methyl-*tert*-butylether (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumthiosulfat- (30 mL), gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat- (30 mL) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (30 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 95:5) wird Vinyl iodid **139** (242.1 mg, 0.73 mmol, 66%) erhalten.

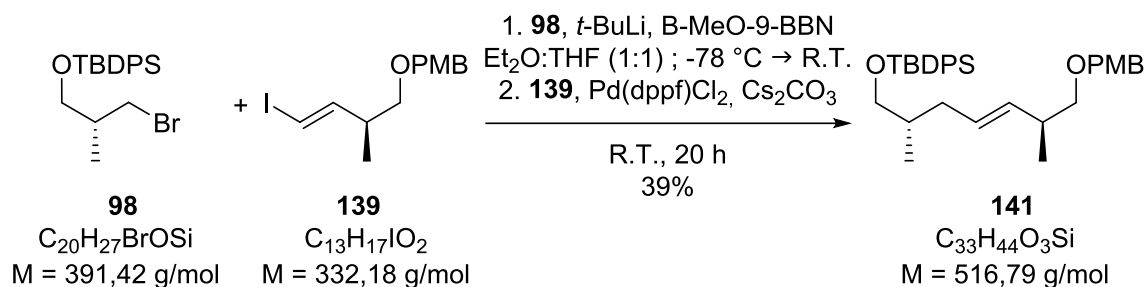
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 – 7.21 (m, 2H), 6.93 – 6.84 (m, 2H), 6.51 (dd, *J* = 14.5, 7.4 Hz, 1H), 6.08 (dd, *J* = 14.5, 1.1 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.35 – 3.24 (m, 2H), 2.51 (dt, *J* = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 159.3, 149.1, 130.5, 129.4, 113.9, 75.4, 73.8, 72.9, 55.4, 40.8, 16.3 ppm.

ESI ($\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{IO}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 355.0171, nicht gefunden.

R_f (PE:EE – 9:1) 0.47.

$[\alpha]_{589}^{20} = -21$ (c 0.25, CHCl₃).

Suzuki-Kupplungsprodukt **141**

Zu einer Lösung von Bromid **98** (436.2 mg, 1.11 mmol) in Diethylether (3.0 mL) wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ eine Lösung von *tert*-Butyllithium in Pentan (1.6 M in Pentan; 1.20 mL, 1.92 mmol) getropft. Die Reaktionsmischung wird 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Es wird eine Lösung von 9-Methoxy-9-borabicyclo-[3.3.1]-nonan in Hexan (1 M in Hexan; 1.50 mL, 1.50 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird von $-78\text{ }^\circ\text{C}$ auf Raumtemperatur ($22\text{ }^\circ\text{C}$) erwärmt und eine Stunde gerührt. Anschließend werden Lösungen von Cäsiumcarbonat (3 M in Wasser; 0.57 mL, 1.71 mmol), Vinyljodid **139** (173.6 mg, 0.52 mmol) in Tetrahydrofuran (3.0 mL) und 1,1'-Bis(diphenylphosphin)ferrocen-palladium^(II)dichlorid (24.3 mg, 33 μmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur ($23\text{ }^\circ\text{C}$) 20 Stunden gerührt. Durch die Zugabe von Diethylether (5 mL) wird die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 50:1) wird Suzuki-Kupplungsprodukt **141** (105.9 mg, 205 μmol , 39%) erhalten.

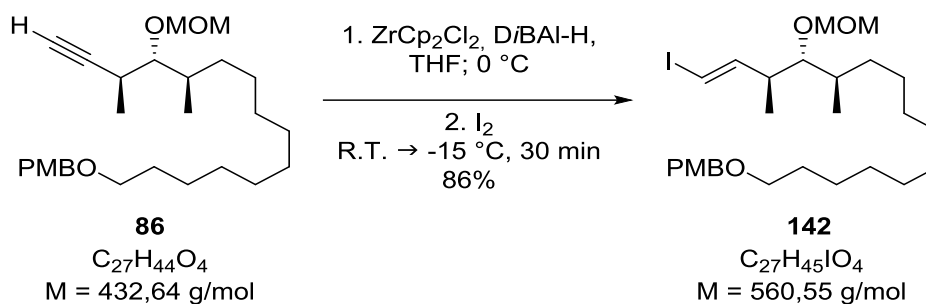
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75 – 7.64 (m, 4H), 7.57 – 7.34 (m, 6H), 7.28 – 7.23 (m, 2H), 6.90 – 6.83 (m, 2H), 5.79 (ddd, $J = 17.3, 10.4, 6.9 \text{ Hz}$, 1H), 5.10 – 4.98 (m, 1H), 4.47 – 4.41 (m, 2H), 3.80 (d, $J = 3.1 \text{ Hz}$, 3H), 3.52 – 3.15 (m, 4H), 2.53 – 2.38 (m, 1H), 2.21 – 2.13 (m, 1H), 1.90 – 1.64 (m, 2H), 1.05 (s, 9H), 1.00 (dd, $J = 22.4, 6.8 \text{ Hz}$, 3H), 0.89 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 159.2, 141.5, 135.8, 134.4, 129.6, 129.3, 128.4, 127.7, 113.9, 75.4, 72.8, 72.7, 68.5, 55.4, 37.1, 36.5, 36.2, 27.0, 17.5, 16.7 ppm.

ESI ($\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{SiNa}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 539.2957, gefunden: 539.2961.

R_f (PE:EE – 9:1) 0.58.

$[\alpha]_{589}^{20}$ = -4 (c 0.7, CHCl_3).

Vinyljodid **142**

Zu einer Lösung von Bis-(cyclopentadienyl)-zirconium^{IV}dichlorid (290.6 mg, 984 μmol) in Tetrahydrofuran (3.0 mL) wird bei 0°C eine Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid (1 M in Tetrahydrofuran, 1.30 mL, 1.30 mmol) getropft. Die Suspension wird 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Es wird eine Lösung von Alkin **86** (348.3 mg, 801 μmol) in Tetrahydrofuran (3.0 mL) zugegeben. Die Reaktionslösung wird von 0°C auf Raumtemperatur (21°C) erwärmt und ein Stunde gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung von Raumtemperatur auf -15°C gekühlt und Iod (290.9 mg, 1.12 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 30 Minuten unter Lichtausschluss bei dieser Temperatur gerührt. Durch die Zugabe von Methyl-*tert*-butylether (5 mL) und gesättigter wässriger Natriumthiosulfat-Lösung (10 mL) wird die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Methyl-*tert*-butylether (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 mL) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 9:1) wird Vinyljodid **142** (385.6 mg, 688 μmol , 86%) erhalten.

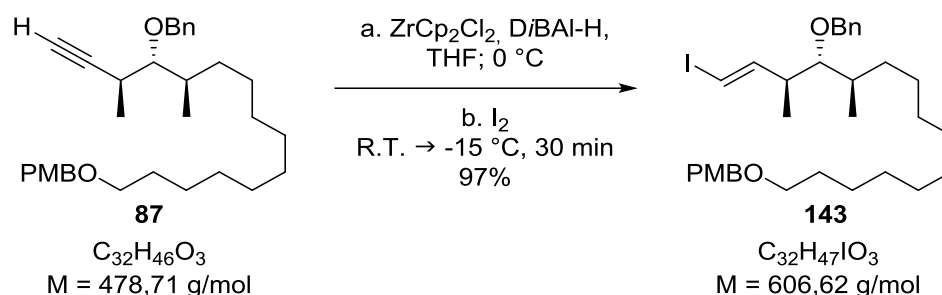
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 – 7.23 (m, 2H), 6.90 – 6.85 (m, 2H), 6.57 (dd, $J = 14.5, 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.01 (dd, $J = 14.5, 0.6 \text{ Hz}$, 1H), 4.67 – 4.60 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.43 (t, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.14 (dd, $J = 8.1, 3.2 \text{ Hz}$, 1H), 2.47 (qt, $J = 14.6, 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 1.68 – 1.55 (m, 5H), 1.38 – 1.23 (m, 14H), 1.04 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H), 0.89 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 159.2, 149.3, 131.0, 129.4, 114.2, 113.9, 98.2, 86.9, 72.7, 70.4, 56.3, 55.4, 49.6, 43.2, 36.1, 32.0, 30.2, 29.9, 29.8, 29.6, 27.1, 26.4 ppm.

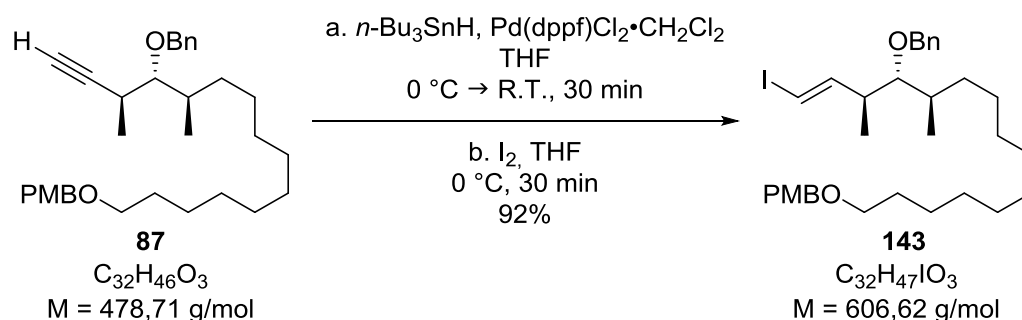
ESI ($\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{IO}_4\text{Na}$ [$M+\text{Na}^+$]) berechnet: 583.2260, nicht gefunden.

R_f (PE:EE – 9:1) 0.69.

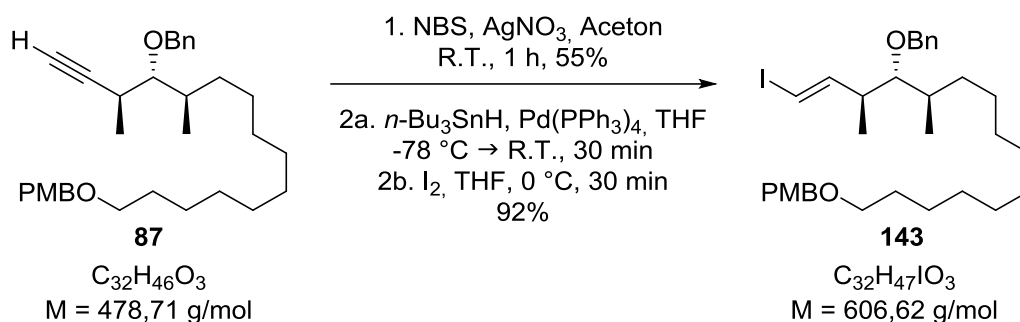
$[\alpha]_{589}^{20}$ (konnte nicht gemessen werden: Produkt liegt als Mischung vor).

Vinyljodid **143**

Zu einer Lösung von Bis-(cyclopentadienyl)-zirconium^{IV}-dichlorid (240.6 mg, 815 μmol) in Tetrahydrofuran (3.0 mL) wird bei 0°C eine Lösung von Disobutylaluminiumhydrid (1 M in Tetrahydrofuran, 1.10 mL, 1.10 mmol) getropft. Die Suspension wird 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Es wird eine Lösung von Alkin **87** (138.3 mg, 287 μmol) in Tetrahydrofuran (3.0 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird von 0°C auf Raumtemperatur (21°C) erwärmt und eine Stunde gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung von Raumtemperatur auf -15°C gekühlt und Iod (91.7 mg, 354 μmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 30 Minuten unter Lichtausschluss bei dieser Temperatur gerührt. Durch die Zugabe von Methyl-*tert*-butylether (5 mL) und gesättigter wässriger Natriumthiosulfat-Lösung (10 mL) wird die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Methyl-*tert*-butylether (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 mL) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 9:1) wird Vinyljodid **143** (168.3 mg, 277 μmol , 97%) erhalten.



Zu einer Lösung von Alkin **87** (95.0 mg, 197 μmol) und [1,1'-Bis-(diphenylphosphin)-ferrocen]-dichlorpalladium^{II}-Dichlormethan-Komplex (1:1, 9.8 mg, 12 μmol) in Tetrahydrofuran (1.0 mL) wird bei 0°C Tributylzinnhydrid (220 μL , 801 μmol) getropft. Die Suspension wird in 30 Minuten von 0°C auf Raumtemperatur (20°C) erwärmt und 20 Minuten gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE:NEt₃ – 90:5:5) wird das Stannan (350.8 mg) erhalten. Zu einer Lösung des Stannans (350.8 mg) in Tetrahydrofuran (0.50 mL) wird bei 0°C Iod (44.6 mg, 175 μmol) zugegeben. Die Suspension wird 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Durch die Zugabe von Methyl-*tert*-butylether (5 mL) und gesättigter wässriger Natriumthiosulfat-Lösung (10 mL) wird die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Methyl-*tert*-butylether (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 9:1) wird Vinyljodid **143** (110.2 mg, 0.182 μmol , 92%) erhalten.



Zu einer Lösung von Alkin **87** (46.6 mg, 97 μmol) in Aceton (1.0 mL) werden bei Raumtemperatur (22 °C) *N*-Bromsuccinimid (21.4 mg, 114 μmol) und Silbernitrat (5.4 mg, 32 μmol) gegeben. Die Suspension wird eine Stunde unter Lichtausschluss bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 95:5) wird ein Bromid (29.6 mg, 53 μmol , 55%) erhalten.

Zu einer Lösung aus diesem Bromid (27.0 mg, 48 μmol) und Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium (3.5 mg, 3 μmol) in Tetrahydrofuran (1.0 mL) wird bei -78 °C Tributylzinnhydrid (50 μL , 180 μmol) getropft. Die Suspension wird in einer Stunde von -78 °C auf Raumtemperatur (20 °C) erwärmt und 20 Minuten gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE:NEt₃ – 90:5:5) wird das Stannan (35.0 mg) erhalten.

Zu einer Lösung des Stannans (35.0 mg) in Tetrahydrofuran (0.20 mL) wird bei 0 °C Iod (20.0 mg, 78 μmol) gegeben. Die Suspension wird 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Durch die Zugabe von Methyl-*tert*-butylether (5 mL) und gesättigter wässriger Natriumthiosulfat-Lösung (10 mL) wird die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Methyl-*tert*-butylether (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 9:1) wird Vinylidid **143** (27.0 mg, 45 μmol , 92%) erhalten.

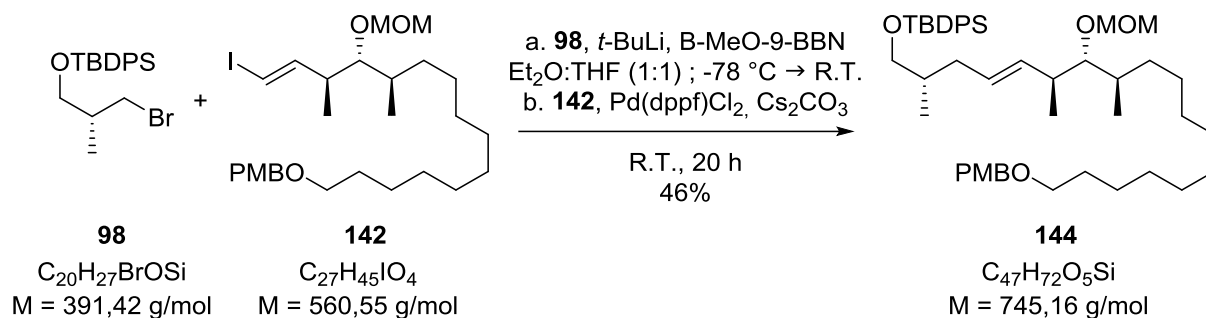
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 – 7.33 (m, 5H), 7.28 – 7.24 (m, 2H), 6.90 – 6.85 (m, 2H), 6.63 (dd, $J = 14.5, 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.01 (dd, $J = 14.5, 0.7 \text{ Hz}$, 1H), 4.54 (dd, $J = 13.5, 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.43 (t, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 2H), 3.01 (dd, $J = 6.0, 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 2.53 (dd, $J = 13.1, 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 1.72 – 1.56 (m, 4H), 1.40 – 1.21 (m, 15H), 1.07 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H), 0.90 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 159.3, 149.3, 138.4, 129.4, 128.6, 127.9, 127.8, 113.9, 87.7, 72.3, 70.4, 55.4, 43.6, 36.2, 30.2, 29.9, 29.8, 29.7, 27.4, 26.4, 22.8, 18.1, 16.5 ppm.

ESI (C₃₂H₄₇IO₃Na [M+Na⁺]) berechnet: 629.2468, gefunden: 629.2466.

R_f (PE:EE – 9:1) 0.76.

[α]₅₈₉²⁰ (konnte nicht gemessen werden: Produkt liegt als Mischung vor).

Suzuki-Kupplungsprodukt **144**

Zu einer Lösung von Bromid **98** (769.5 mg, 1.96 mmol) in Diethylether (4.80 mL) wird bei -78°C eine Lösung von *tert*-Butyllithium (1.6 M in Pentan; 2.70 mL, 4.32 mmol) getropft. Die Reaktionslösung wird 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Es wird eine Lösung von 9-Methoxy-9-borabicyclo[3.3.1]nonan (1 M in Hexan; 2.60 mL, 2.60 mmol) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird von -78°C auf Raumtemperatur (22°C) erwärmt und eine Stunde gerührt. Anschließend werden eine Lösung aus Cäsiumcarbonat (3 M in Wasser; 1.0 mL, 3.00 mmol), Vinyljodid **142** (379.8 mg, 683 μmol) in Tetrahydrofuran (4.80 mL) und 1,1'-Bis-(diphenylphosphin)-ferrocen-palladium^{II}dichlorid (44.4 mg, 60 μmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur (23°C) 20 Stunden gerührt. Durch die Zugabe von Diethylether (5 mL) wird die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 50:1) wird Suzuki-Kupplungsprodukt **144** (234.2 mg, 314 μmol , 46%) erhalten.

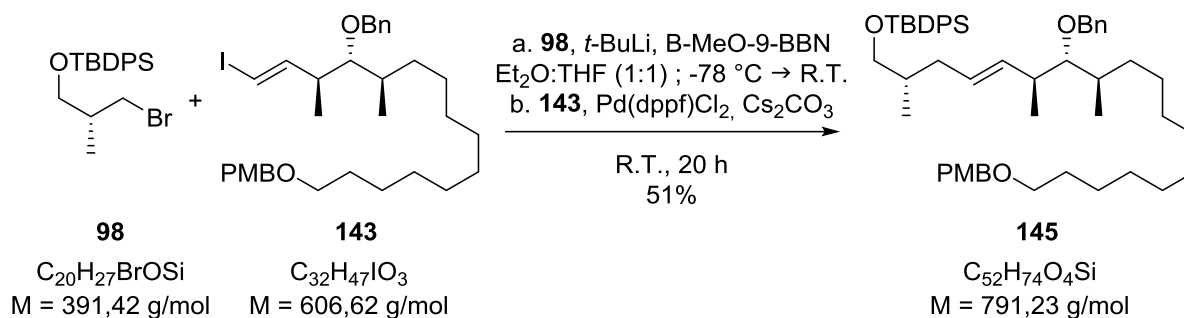
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76 – 7.62 (m, 4H), 7.47 – 7.34 (m, 6H), 7.31 – 7.20 (m, 2H), 6.93 – 6.83 (m, 2H), 5.38 (ddd, $J = 21.9, 15.4, 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 4.66 – 4.58 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.52 – 3.31 (m, 7H), 3.17 – 3.04 (m, 1H), 2.51 – 2.32 (m, 1H), 2.23 – 2.13 (m, 1H), 1.85 (dt, $J = 13.8, 7.1 \text{ Hz}$, 1H), 1.70 (dd, $J = 13.1, 6.6 \text{ Hz}$, 1H), 1.66 – 1.57 (m, 5H), 1.39 – 1.22 (m, 14H), 1.05 (s, 9H), 0.98 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H), 0.90 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 3H), 0.86 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 159.2, 135.8, 134.9, 129.6, 129.4, 127.9, 127.7, 113.9, 98.3, 88.1, 72.7, 70.4, 68.6, 56.2, 55.4, 36.3, 36.1, 30.2, 29.9, 29.8, 29.7, 27.6, 27.0, 26.7, 26.4, 19.5, 19.2, 16.8 ppm.

ESI ($C_{47}H_{72}O_5SiNa$ [$M+Na^+$]) berechnet: 767.5047, gefunden: 767.5048.

R_f (PE:EE – 9:1) 0.47.

$[\alpha]_{589}^{20}$ = +4 (c 0.36, CHCl_3).

Suzuki-Kupplungsprodukt **145**

Zu einer Lösung von Bromid **98** (701.6 mg, 1.78 mmol) in Diethylether (4.50 mL) wird bei -78°C eine Lösung von *tert*-Butyllithium (1.6 M in Pentan; 2.40 mL, 3.84 mmol) getropft. Die Reaktionsmischung wird 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Es wird eine Lösung von 9-Methoxy-9-borabicyclo[3.3.1]nonan (1 M in Hexan; 2.30 mL, 2.30 mmol) zugetropft und Tetrahydrofuran dazugegeben (1.30 mL). Die Reaktionsmischung wird von -78°C auf Raumtemperatur (22°C) erwärmt und eine Stunde gerührt. Anschließend werden eine Lösung von Cäsiumcarbonat (3 M in Wasser; 1.00 mL, 3.00 mmol), Vinyljodid **143** (160.0 mg, 262 μmol) in Tetrahydrofuran (4.50 mL) und 1,1'-Bis-(diphenylphosphin)-ferrocen-palladium^{II}dichlorid (41.0 mg, 55 μmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur (23°C) 20 Stunden gerührt. Durch die Zugabe von Diethylether (5 mL) wird die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 50:1) wird Suzuki-Kupplungsprodukt **145** (104.9 mg, 133 μmol , 51%) erhalten.

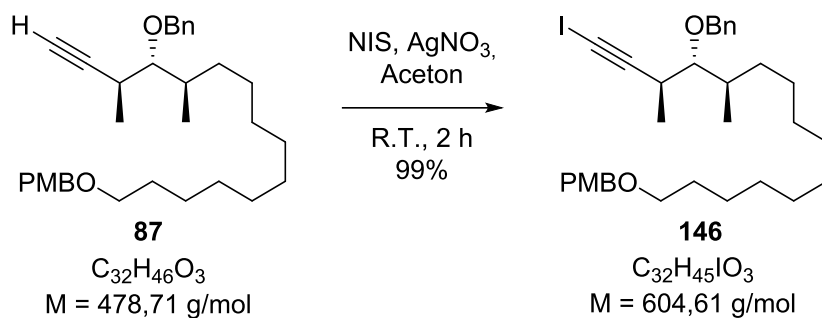
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.75 – 7.64 (m, 4H), 7.47 – 7.29 (m, 11H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 6.91 – 6.84 (m, 2H), 5.50 (dd, $J = 15.4, 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 5.42 – 5.28 (m, 1H), 4.55 (dd, $J = 12.5, 5.5 \text{ Hz}$, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.54 – 3.37 (m, 4H), 2.95 (dd, $J = 6.7, 4.4 \text{ Hz}$, 1H), 2.42 (dd, $J = 12.4, 7.1 \text{ Hz}$, 1H), 2.23 – 2.12 (m, 1H), 1.85 (dt, $J = 14.2, 7.3 \text{ Hz}$, 1H), 1.75 – 1.56 (m, 6H), 1.39 – 1.19 (m, 14H), 1.05 (s, 9H), 1.02 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H), 0.89 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 3H), 0.85 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 159.2, 139.4, 135.8, 134.9, 134.2, 131.0, 129.6, 129.4, 128.5, 128.4, 127.9, 127.7, 127.4, 113.9, 88.7, 75.0, 72.7, 70.4, 68.6, 55.4, 40.0, 36.6, 36.4, 32.1, 30.2, 29.9, 29.8, 29.7, 27.4, 27.0, 26.7, 26.4, 19.5, 19.2, 16.8, 16.5 ppm.

ESI ($C_{52}H_{74}O_4SiNa$ [$M+Na^+$]) berechnet: 813.5254, gefunden: 813.5254.

R_f (PE:EE – 9:1) 0.80.

$[\alpha]_{589}^{20} = +3$ (c 0.31, CHCl_3).

Alkiniodid **146**

Zu einer Lösung von Alkin **87** (2.86 g, 5.95 mmol) in Aceton (100 mL) werden bei Raumtemperatur (22 °C) *N*-Iodsuccinimid (1.65 g, 6.97 mmol) und Silbernitrat (0.57 g, 3.20 mmol) gegeben. Die Suspension wird zwei Stunden unter Lichtausschluss bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 95:5) wird Alkiniodid **146** (3.56 g, 5.89 mmol, 99%) erhalten.

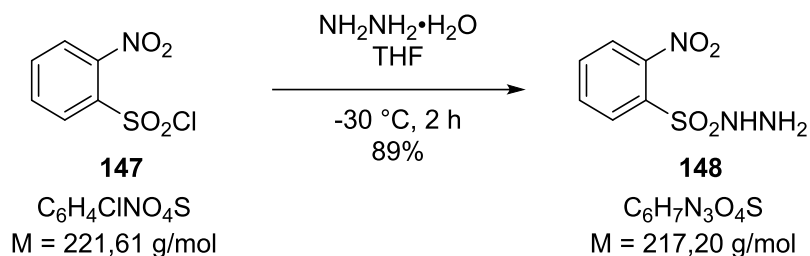
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 – 7.30 (m, 5H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 6.94 – 6.84 (m, 2H), 4.65 (dd, $J = 41.9$, 11.1 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.43 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.12 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.01 – 2.91 (m, 1H), 1.65 – 1.52 (m, 3H), 1.38 – 1.24 (m, 16H), 1.22 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 159.2, 138.9, 131.0, 129.4, 128.4, 128.1, 128.0, 127.6, 113.9, 97.3, 86.7, 85.7, 74.5, 72.6, 70.4, 55.4, 35.9, 31.4, 30.1, 29.9, 29.8, 29.6, 27.3, 26.4, 18.1, 16.7 ppm.

ESI ($\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{IO}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 627.2311, gefunden: 627.2313.

R_f (PE:EE – 9:1) 0.50.

$[\alpha]_{589}^{20} = +10$ (c 0.91, CHCl_3).

2-Nitrobenzensulfonylhydrazid (**148**)

Zu einer Lösung von *ortho*-Nitrobenzolsulfonylchlorid (**147**) (11.3 g, 49.4 mmol) in Tetrahydrofuran (50 mL) wird bei -30 °C Hydrazin Monohydrat (6.5 mL, 6.7 g, 120.6 mmol) getropft. Die Suspension wird drei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird das Gemisch mit Ethylacetat (100 mL) verdünnt und mit eiskalter gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (5 x 50 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und die Mischung wird langsam in *n*-Hexan (100 mL) gegeben. Die Suspension wird filtriert und der sich bildende Feststoff wird mit *n*-Hexan (5 x 30 mL) gewaschen. Der Feststoff wird im Hochvakuum über Nacht getrocknet (9.5 g, 43.8 mmol, 89%).

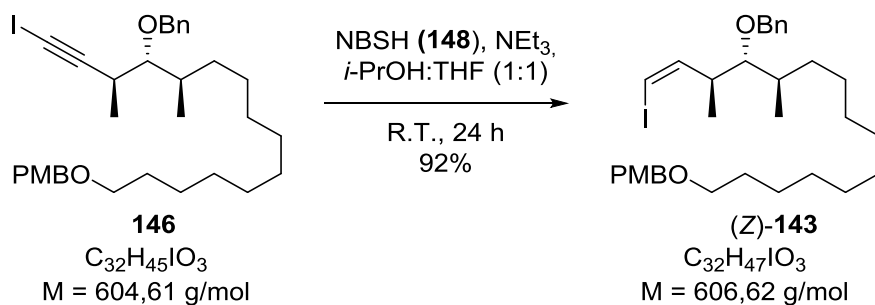
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.23 – 8.19 (m, 1H), 7.91 – 7.87 (m, 1H), 7.84 – 7.76 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 3.82 (s, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 134.6, 133.1, 132.8, 125.7 ppm.

ESI ($\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_4\text{SNa}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 240.0055, nicht gefunden.

R_f (PE:EE – 1:2) 0.27.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[155]

Vinyl iodid (*Z*)-**143**

Zu einer Lösung von Alkyl iodid **146** (3.56 g, 5.86 mmol) in Tetrahydrofuran (70 mL) und *iso*-Propanol (70 mL) werden bei Raumtemperatur (21 °C) 2-Nitrobenzensulfonhydrazid (**148**) (3.19 g, 14.63 mmol) und Triethylamin (3.0 mL, 2.2 g, 21.64 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 24 Stunden unter Lichtausschluss bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird das Gemisch mit Methyl-*tert*-butylether (30 mL) verdünnt und mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (6 x 50 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 95:5) wird Vinyl iodid (*Z*)-**143** (3.363 g, 5.38 mmol, 92%) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 – 7.28 (m, 5H), 7.28 – 7.24 (m, 2H), 6.92 – 6.85 (m, 2H), 6.36 (dd, $J = 9.0, 7.3 \text{ Hz}$, 1H), 6.13 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 4.59 (dt, $J = 17.0, 11.3 \text{ Hz}$, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.43 (t, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 2H), 3.14 (dd, $J = 7.2, 2.6 \text{ Hz}$, 1H), 2.81 (dt, $J = 9.2, 3.3 \text{ Hz}$, 1H), 1.68 – 1.51 (m, 3H), 1.38 – 1.18 (m, 16H), 1.08 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H), 0.87 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H) ppm.

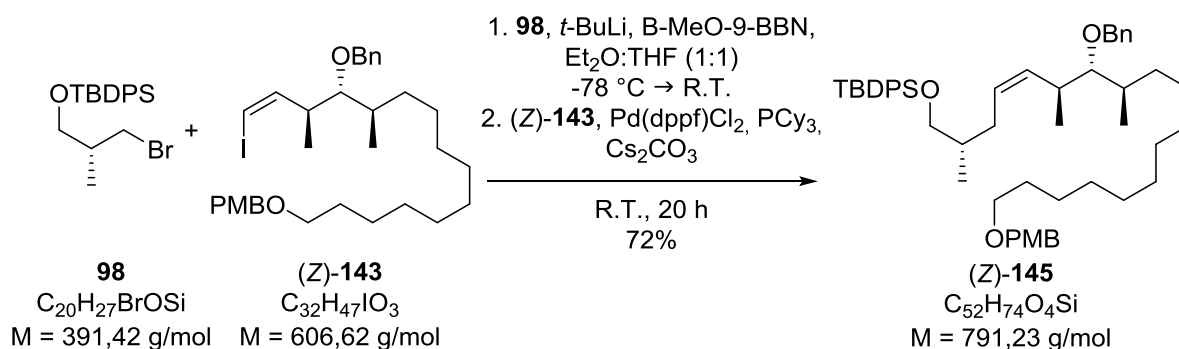
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 159.2, 143.8, 139.1, 131.0, 129.4, 128.4, 127.7, 127.6, 127.5, 113.9, 87.5, 81.4, 74.6, 72.7, 70.4, 55.4, 42.2, 36.8, 33.0, 30.2, 29.9, 29.8, 29.7, 27.4, 26.4, 17.9, 16.0 ppm.

ESI ($\text{C}_{32}\text{H}_{47}\text{IO}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 629.2468, gefunden: 629.2468.

R_f (PE:EE – 9:1) 0.81.

$[\alpha]_{589}^{20} = +20$ (c 0.95, CHCl_3).

Suzuki-Kupplungsprodukt (Z)-145



Zu einer Lösung von Bromid **98** (83 mg, 211 μmol) in Diethylether (1.30 mL) wird bei -78°C eine Lösung von *tert*-Butyllithium (1.6 M in Pentan; 250 μL , 400 μmol) getropft. Die Reaktionsmischung wird drei Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Es wird eine Lösung von 9-Methoxy-9-borabicyclo[3.3.1]nonan (1 M in Hexan; 450 μL , 450 μmol) zugetropft und Tetrahydrofuran dazugegeben (1.30 mL). Die Reaktionsmischung wird von -78°C auf Raumtemperatur (22°C) erwärmt und eine Stunde gerührt. Anschließend werden eine Lösung von Cäsiumcarbonat (3 M in Wasser; 150 μL , 450 μmol), Vinyljodid (Z)-**143** (229.3 mg, 154 μmol) in Tetrahydrofuran (1.30 mL), Tricyclohexylphosphin (10 mg, 35 μmol) und 1,1'-Bis-(diphenylphosphin)-ferrocen-palladium^{II}dichlorid (10.0 mg, 14 μmol) zugegeben. Die Reaktionslösung wird bei Raumtemperatur (23°C) 20 Stunden gerührt. Durch die Zugabe von Diethylether (5 mL) wird die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 50:1) wird Suzuki-Kupplungsprodukt (Z)-**145** (87.5 mg, 111 μmol , 72%) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 – 7.64 (m, 4H), 7.45 – 7.29 (m, 11H), 7.29 – 7.25 (m, 2H), 6.92 – 6.85 (m, 2H), 5.61 – 5.44 (m, 1H), 5.34 (ddd, $J = 14.5, 11.5, 6.2 \text{ Hz}$, 1H), 4.62 – 4.53 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.57 – 3.41 (m, 4H), 3.09 – 2.99 (m, 1H), 2.86 – 2.70 (m, 1H), 2.34 – 2.13 (m, 1H), 2.05 – 1.69 (m, 1H), 1.76 – 1.67 (m, 1H), 1.65 – 1.55 (m, 2H), 1.41 – 1.18 (m, 16H), 1.06 (s, 9H), 1.03 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H), 0.90 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 3H), 0.85 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 3H) ppm.

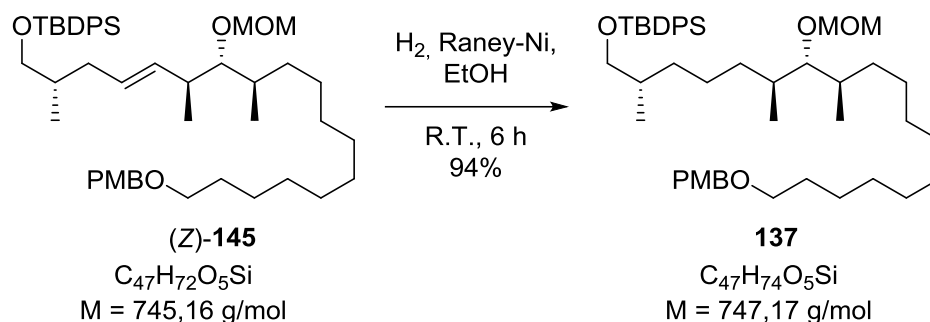
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 159.2, 139.5, 135.8, 134.2, 133.3, 131.0, 129.6, 129.3, 128.3, 127.7, 127.6, 127.4, 113.9, 88.7, 74.9, 72.6, 70.4, 69.1, 55.4, 36.5, 34.6, 32.4, 31.3, 30.2, 29.9, 29.8, 29.7, 27.5, 27.0, 26.4, 19.5, 19.3, 16.7, 16.6 ppm.

ESI ($C_{52}H_{74}O_4SiNa$ [$M+Na^+$]) berechnet: 813.5254, gefunden: 813.5254.

R_f (PE:EE – 9:1) 0.78.

$[\alpha]_{589}^{20}$ = +13 (c 0.48, CHCl_3).

17.3.4 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 4.4

PMB-Ether **137**

Zu einer Lösung von Suzuki-Kupplungsprodukt (Z)-**145** (30.0 mg, 40 μmol) in Ethanol (2.0 mL) wird Raney-Nickel (10 mg, 25 μmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird sechs Stunden bei Raumtemperatur unter Wasserstoff-Atmosphäre gerührt. Anschließend wird die Suspension über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Ohne weitere Reinigung wird PMB-Ether **137** (28.1 mg, 38 μmol , 94%) erhalten.

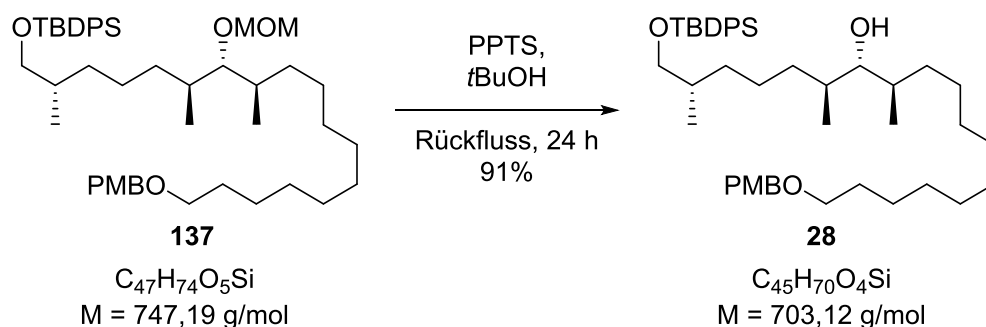
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.74 – 7.64 (m, 4H), 7.45 – 7.34 (m, 6H), 7.26 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 6.87 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H), 4.67 – 4.58 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.52 – 3.37 (m, 6H), 3.15 – 3.03 (m, 1H), 1.93 – 1.83 (m, 8H), 1.64 – 1.47 (m, 20H), 1.05 (s, 9H), 0.98 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H), 0.88 (dd, $J = 13.7, 6.8 \text{ Hz}$, 6H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 135.8, 134.9, 129.8, 129.4, 127.9, 127.7, 113.9, 98.3, 88.2, 72.6, 70.4, 68.6, 56.1, 55.4, 42.1, 36.3, 29.9, 29.8, 29.7, 27.3, 27.0, 26.7, 26.4, 25.8, 24.9, 19.5, 16.8, 16.6 ppm.

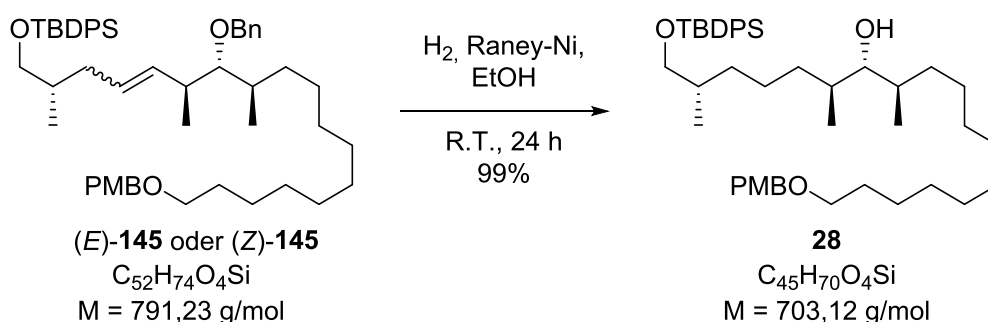
ESI ($\text{C}_{47}\text{H}_{74}\text{O}_5\text{SiNa}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 769.5203, gefunden: 769.5200.

R_f (PE:EE – 9:1) 0.47.

$[\alpha]_{589}^{20} = +4$ (c 0.33, CHCl_3).

Alkohol **28**

Zu einer Lösung von PMB-Ether **137** (47.7 mg, 64 μmol) in *tert*-Butanol (8 mL) wird Pyridinium *para*-Toluolsulfonat (60.0 mg, 239 μmol) gegeben. Die Reaktionslösung wird 24 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur (25 °C) abgekühlt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 50:1) wird Alkohol **28** (40.5 mg, 58 μmol , 91%) erhalten.



Zu einer Lösung von Suzuki-Kupplungsprodukt (*E*)-**145** oder (*Z*)-**145** (179.3 mg, 154 μmol) in Ethanol (10 mL) wird Raney Nickel (500 mg, 1.25 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur unter Wasserstoff-Atmosphäre gerührt. Anschließend wird die Suspension über Kieselgur filtriert, mit Dichlormethan gewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Ohne weitere Reinigung wird Alkohol **28** (106.3 mg, 151 μmol , 99%) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72 – 7.64 (m, 4H), 7.47 – 7.33 (m, 6H), 7.31 – 7.22 (m, 2H), 6.91 – 6.83 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.56 – 3.47 (m, 1H), 3.47 – 3.40 (m, 3H), 3.10 (dt, $J = 11.2, 5.5 \text{ Hz}$, 1H), 1.78 – 1.50 (m, 4H), 1.45 – 1.23 (m, 23H), 1.06 (s, 9H), 0.97 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 3H), 0.92 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 3H), 0.89 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H) ppm.

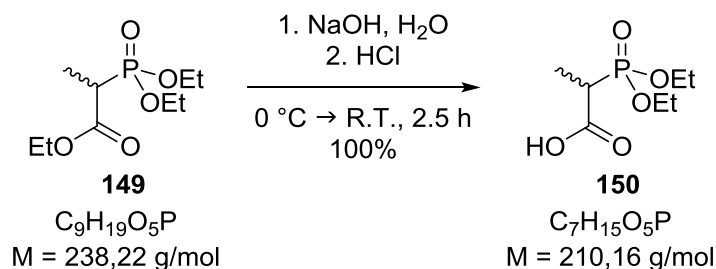
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 159.2, 135.8, 134.3, 131.0, 129.6, 129.4, 127.7, 113.9, 81.2, 72.6, 70.4, 69.2, 55.4, 35.9, 35.6, 35.5, 33.6, 30.9, 30.2, 29.9, 29.8, 29.6, 27.4, 27.0, 26.4, 24.7, 19.5, 16.9, 16.8 ppm.

ESI ($\text{C}_{45}\text{H}_{70}\text{O}_4\text{SiNa}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 725.4941, gefunden: 725.4941.

R_f (PE:EE – 9:1) 0.49.

$[\alpha]_{589}^{20} = +5$ (c 0.43, CHCl_3).

17.3.5 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 4.5

2-(Diethoxyphosphoryl)propansäure (**150**)

Zu einer Lösung von 2-(Diethoxyphosphoryl)propansäureethylester (**149**) (10.0 g, 41.1 mmol) in Wasser (40 mL) wird bei 0 °C eine wässrige Natriumhydroxid-Lösung (10 M, 4.70 mL, 47.0 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird eine Stunde bei 0 °C gerührt und anschließend von 0 °C auf Raumtemperatur (20 °C) erwärmt und 2.5 Stunden weiter gerührt. Die Reaktionsmischung wird erneut von Raumtemperatur (20 °C) auf 0 °C gekühlt und es wird konzentrierte Salzsäure (37%, 8 mL) zugetropft bis pH 1 erreicht ist. Die Reaktionsmischung wird von 0 °C auf Raumtemperatur (20 °C) erwärmt und durch die Zugabe von Natriumchlorid (bis zur Sättigung) und Dichlormethan (25 mL) wird die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (2 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Ohne weitere Reinigung wird 2-(Diethoxyphosphoryl)propansäure (**150**) (8.6 g, 41.1 mmol, 100%) erhalten.

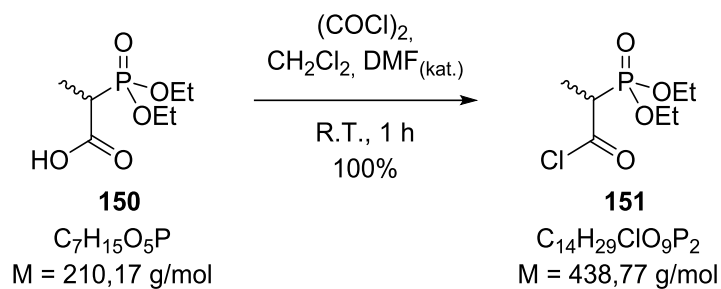
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.63 (s, 1H), 4.08 – 3.97 (m, 4H), 3.04 (dq, $J = 23.6, 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 1.28 – 1.18 (m, 9H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 170.7, 170.6, 62.0, 61.9, 61.8, 38.9, 37.6, 16.3, 16.2, 11.7, 11.6 ppm.

ESI ($C_7H_{15}O_5PNa$ [$M+Na^+$]) berechnet: 233.0555, gefunden: 233.0556.

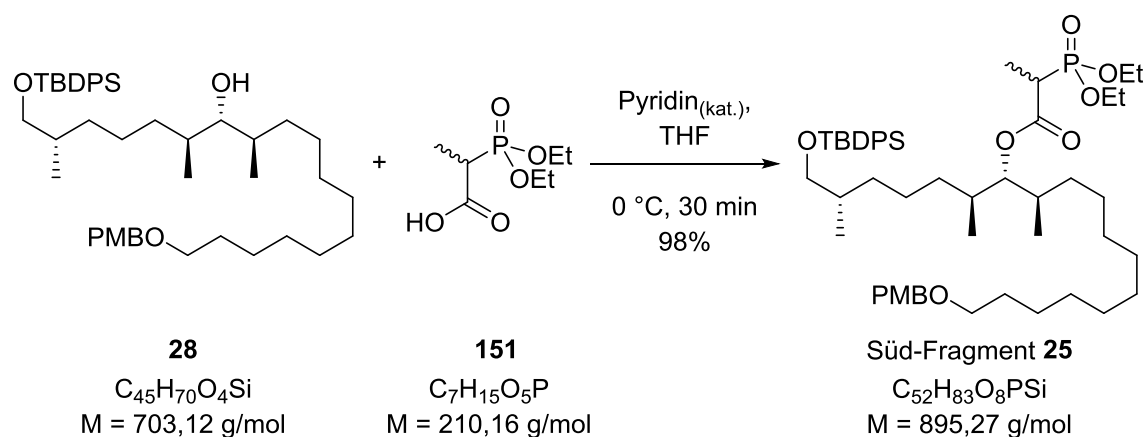
R_f (PE:EE – 1:1) 0.09.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[165]

Säurechlorid **151**

Zu einer Lösung von 2-(Diethoxyphosphoryl)propansäure (**150**) (103 mg, 488 μmol) in Dichlormethan (1 mL) werden bei Raumtemperatur (24 °C) Oxalylchlorid (100 μL , 148 μg , 1.14 mmol) und ein Tropfen Dimethylformamid gegeben. Die Reaktionsmischung wird eine Stunde gerührt. Das Lösungsmittel und die flüchtigen Anteilen werden unter vermindertem Druck entfernt und ohne weitere Reinigung wird Säurechlorid **151** (214 mg, 488 μmol , 100%) erhalten und rasch in der nächsten Stufe eingesetzt.

Aufgrund der Instabilität der Verbindung wurden keine analytischen Untersuchungen durchgeführt.

Phosphonat **25**

Zu einer Lösung von Alkohol **28** (8.0 mg, 11.4 μmol) in Tetrahydrofuran (300 μL) werden bei 0 °C eine Lösung von Säurechlorid **151** (0.44 M in Tetrahydrofuran, 300 μL , 132 μmol) und ein Tropfen Pyridin gegeben. Die Reaktionsmischung wird 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Durch die Zugabe von wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1 M, 3 mL) und Ethylacetat (3 mL) wird die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (3 x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 1:1) wird Phosphonat **25** (10.0 mg, 11.2 μmol , 98%) erhalten.

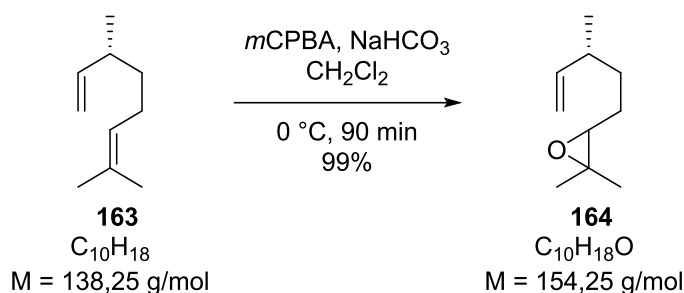
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 – 7.62 (m, 4H), 7.46 – 7.33 (m, 6H), 7.29 – 7.22 (m, 2H), 6.91 – 6.84 (m, 2H), 4.71 (t, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.21 – 4.09 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.54 – 3.39 (m, 4H), 3.01 (dt, $J = 22.2, 7.3 \text{ Hz}$, 1H), 1.81 – 1.70 (m, 2H), 1.66 – 1.53 (m, 6H), 1.52 – 1.41 (m, 4H), 1.37 – 1.23 (m, 24H), 1.04 (s, 9H), 0.96 – 0.82 (m, 9H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 169.9, 169.8, 159.2, 135.8, 134.2, 131.0, 129.6, 129.4, 127.7, 113.9, 83.4, 72.7, 70.4, 69.1, 62.6, 55.4, 40.4, 39.1, 35.9, 34.3, 34.2, 33.5, 32.2, 31.2, 30.8, 30.1, 30.0, 29.9, 29.8, 29.7, 27.5, 27.2, 27.1, 27.0, 26.4, 24.6, 24.4, 22.8, 22.2, 19.5, 16.9, 16.6, 16.5, 16.3, 12.4, 12.3 ppm.

ESI ($C_{52}H_{83}O_8PSiNa$ [$M+Na^+$]) berechnet: 917.5493, gefunden: 917.5497.

R_f (PE:EE – 1:1) 0.58.

17.3.5 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 8

Epoxid **164**

meta-Chlorperbenzoesäure (9.5 g, 54.2 mmol) und Natriumhydrogencarbonat (7.6 g, 88.9 mmol) werden in Dichlormethan (225 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und es wird (-)-Citronellen (**163**) (6.3 mL, 4.8 g, 31.2 mmol) zugegeben. Die Suspension wird anschließend 90 Minuten bei 0 °C gerührt. Durch die Zugabe von 10%iger-wässriger Natriumsulfit-Lösung (75 mL) wird die Reaktion beendet. Die Mischung wird 15 Minuten gerührt und es wird anschließend Natriumhydrogencarbonat (12.5 g) und Wasser (25 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit Wasser (2 x 100 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Destillation unter vermindertem Druck ($P = 20\text{ mbar}$, $\theta_{\text{eb}}(P_{\text{ver}}) = 66\text{ }^\circ\text{C}$) wird Epoxid **164** (4.76 g, 31.2 mmol, 99%) erhalten.

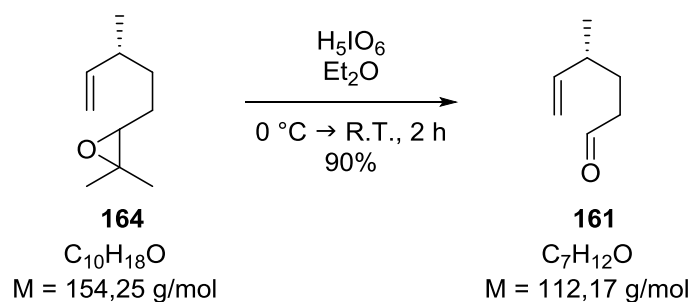
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.68 (ddt, $J = 17.5, 10.3, 7.3\text{ Hz}$, 1H), 5.00 – 4.91 (m, 2H), 2.70 (td, $J = 5.6, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 2.16 (dq, $J = 13.5, 6.9\text{ Hz}$, 1H), 1.57 – 1.43 (m, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.25 (d, $J = 0.6\text{ Hz}$, 3H), 1.01 (d, $J = 6.7\text{ Hz}$, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 144.3, 144.2, 113.2, 113.1, 64.7, 64.6, 58.4, 37.9, 37.7, 33.4, 33.3, 26.9, 26.7, 25.1, 20.5, 20.2 ppm.

EI (Niederauflösung; $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$) berechnet: 154.1358, gefunden: 154.1326.

R_f (PE:EE – 4:1) 0.90.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[182]

Aldehyd **161**

Zu einer Lösung von Epoxid **164** (4.76 g, 30.7 mmol) in Diethylether (120 mL) bei 0 °C wird portionsweise Periodsäure (7.07 g, 30.7 mmol) zugegeben. Die Suspension wird von 0 °C auf Raumtemperatur erwärmt (24 °C) und zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Durch die Zugabe von Natriumhydrogencarbonat (6 g) wird die Reaktion beendet. Die Mischung wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Destillation unter vermindertem Druck ($P = 50\text{ mbar}$, $\theta_{\text{eb}} (P_{\text{ver}}) = 55\text{ }^\circ\text{C}$) wird Aldehyd **161** (3.10 g, 27.6 mmol, 90%) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.77 (t, $J = 1.7\text{ Hz}$, 1H), 5.63 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 7.9\text{ Hz}$, 1H), 5.01 – 4.95 (m, 2H), 2.43 (ddt, $J = 8.8, 7.1, 1.8\text{ Hz}$, 2H), 2.21 – 2.09 (m, 1H), 1.73 – 1.53 (m, 2H), 1.02 (d, $J = 6.7\text{ Hz}$, 3H) ppm.

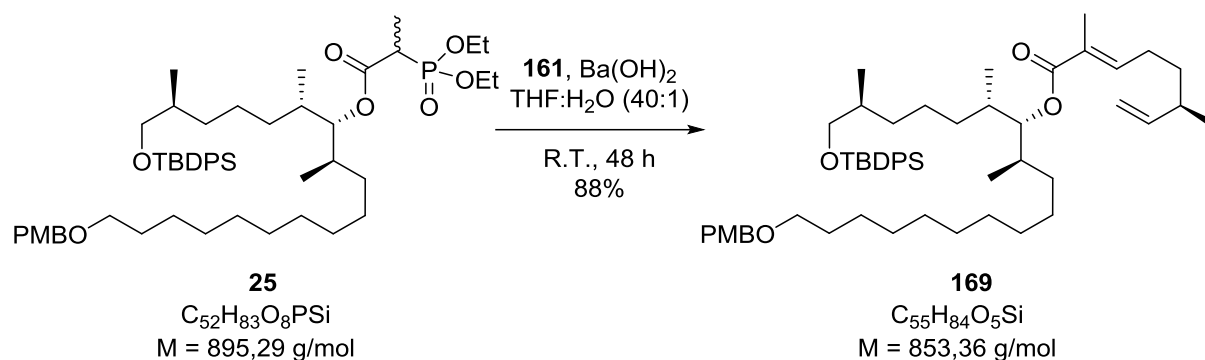
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 202.8, 143.5, 114.0, 42.0, 37.6, 28.6, 20.4 ppm.

EI (Niederauflösung; $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}$) berechnet: 112.0888, gefunden: 112.0907.

R_f (PE:EE – 4:1) 0.63.

$[\alpha]_{589}^{20} = -9$ (c 1.13, CHCl_3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[182]

Dien **169**

Bariumhydroxid Octahydrat (46.2 mg, 144 μmol) wird bei 140 °C im Vakuum getrocknet. Zu wasserfreiem Bariumhydroxid wird eine Lösung von Phosphonat **25** (43.5 mg, 48 μmol) in Tetrahydrofuran (500 μL) gegeben. Die Mischung wird eine Stunde bei Raumtemperatur (23 °C) gerührt. Anschließend wird eine Lösung von Aldehyd **161** (11.2 mg, 99 μmol) in einer Tetrahydrofuran-Wasser-Mischung (40:1, 500 μL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 48 Stunden bei Raumtemperatur (23 °C) gerührt. Durch die Zugabe von Dichlormethan (1 mL) und Natriumsulfat (0.5 g) wird die Reaktion beendet. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 95:5) wird Dien **169** (36.1 mg, 42 μmol , 88%) erhalten.

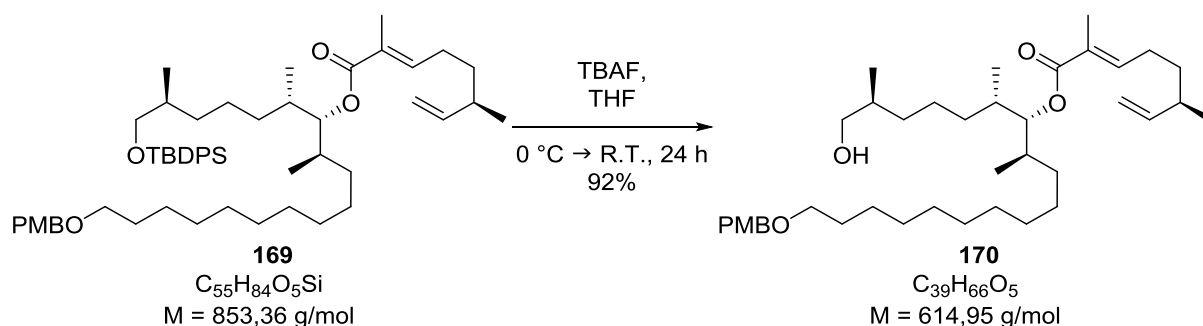
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 – 7.50 (m, 4H), 7.47 – 7.31 (m, 6H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 6.90 – 6.85 (m, 2H), 6.73 (dd, $J = 8.1, 6.8 \text{ Hz}$, 1H), 5.72 – 5.61 (m, 1H), 5.01 – 4.92 (m, 2H), 4.75 (ddd, $J = 19.6, 10.4, 4.3 \text{ Hz}$, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.70 – 3.46 (m, 1H), 3.53 – 3.37 (m, 3H), 2.21 – 2.09 (m, 3H), 1.82 (d, $J = 1.1 \text{ Hz}$, 4H), 1.63 – 1.52 (m, 4H), 1.47 – 1.20 (m, 23H), 1.05 (s, 9H), 0.91 – 0.81 (m, 12H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 168.5, 159.2, 144.2, 142.1, 135.8, 134.9, 134.3, 131.0, 129.6, 129.4, 129.0, 128.0, 127.7, 127.5, 113.9, 113.3, 82.1, 72.7, 70.4, 55.4, 41.5, 37.8, 35.5, 30.10, 29.9, 29.8, 29.7, 29.2, 28.6, 28.3, 27.8, 27.5, 27.3, 27.0, 26.6, 26.4, 22.8, 20.6, 20.4, 19.6, 19.5, 18.9, 16.9, 16.6, 14.5, 12.7, 11.6 ppm.

ESI ($C_{55}H_{84}O_5SiNa$ [$M+Na^+$]) berechnet: 875.5978, gefunden: 875.5981.

R_f (PE:EE – 4:1) 0.94.

$[\alpha]_{589}^{20} = -8$ (c 0.15, CHCl_3).

Alkohol **170**

Zu einer Lösung von Dien **169** (150.0 mg, 179 μmol) in Tetrahydrofuran (3.5 mL) bei 0 °C wird eine Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in Tetrahydrofuran, 280 μL , 280 μmol) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird langsam von 0 °C auf Raumtemperatur (21 °C) erwärmt und bei dieser Temperatur 24 Stunden gerührt. Durch die Zugabe von Ethylacetat (5 mL) und wässriger-Salzsäure-Lösung (1 M, 10 mL) wird die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (3 x 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 4:1) wird Alkohol **170** (100.8 mg, 164 μmol , 92%) erhalten.

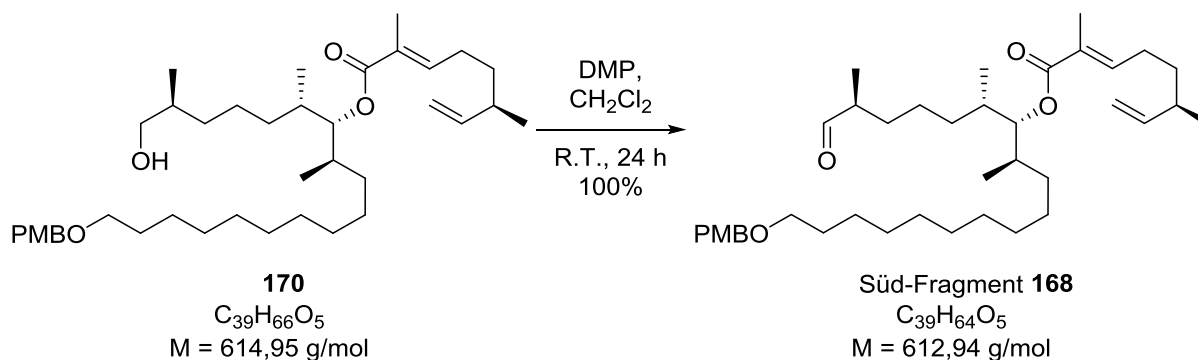
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31 – 7.21 (m, 2H), 6.91 – 6.85 (m, 2H), 6.73 (td, $J = 7.4, 1.3 \text{ Hz}$, 1H), 5.75 – 5.61 (m, 1H), 5.02 – 4.91 (m, 2H), 4.73 (t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.52 – 3.38 (m, 4H), 2.21 – 2.11 (m, 3H), 1.82 (d, $J = 0.9 \text{ Hz}$, 3H), 1.64 – 1.54 (m, 5H), 1.40 – 1.20 (m, 22H), 1.01 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 3H), 0.94 – 0.80 (m, 9H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 168.5, 159.2, 144.2, 142.2, 134.9, 129.4, 127.9, 113.9, 113.3, 82.0, 72.7, 70.4, 68.5, 55.4, 37.8, 35.9, 35.5, 34.4, 34.3, 33.5, 30.0, 29.9, 29.8, 29.7, 26.7, 26.6, 26.4, 24.4, 20.4, 16.7, 16.5, 12.7 ppm.

ESI ($C_{39}H_{66}O_5Na$ [$M+Na^+$]) berechnet: 637.4808, gefunden: 637.4808.

R_f (PE:EE – 4:1) 0.56.

$[\alpha]_{589}^{20} = -5$ (c 0.33, CHCl_3).

Aldehyd **168**

Zu einer Lösung von Alkohol **170** (16.3 mg, 26 μmol) in Dichlormethan (800 μL) wird Dess-Martin Periodinan (33.4 mg, 78 μmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur (22 °C) gerührt. Durch die Zugabe von einer Mischung aus gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat- und 10%iger-wässriger Natriumthiosulfat-Lösung (1:1, 10 mL) und Diethylether (10 mL) wird die Reaktion beendet. Die Reaktionsmischung wird mit Diethylether (3 x 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Ohne weitere Reinigung wird Aldehyd **168** (16.4 mg, 26 μmol , 100%) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.61 (d, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 6.90 – 6.85 (m, 2H), 6.73 (t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 1H), 5.68 (ddd, $J = 17.6, 10.3, 7.7 \text{ Hz}$, 1H), 5.01 – 4.92 (m, 2H), 4.72 (t, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.43 (t, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 2H), 2.37 – 2.27 (m, 1H), 2.20 – 2.10 (m, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.81 – 1.71 (m, 2H), 1.68 – 1.51 (m, 6H), 1.44 – 1.20 (m, 20H), 1.09 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 3H), 1.02 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 3H), 0.86 (dd, $J = 6.7, 3.8 \text{ Hz}$, 6H) ppm.

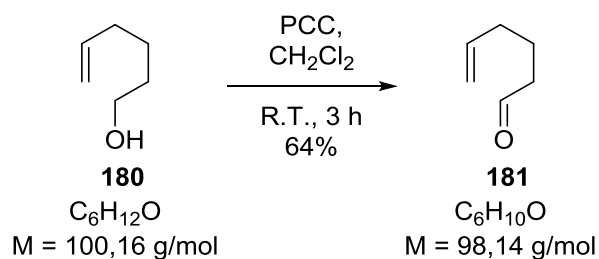
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, $CDCl_3$) δ 205.6, 168.4, 159.2, 144.2, 134.9, 129.4, 127.9, 113.9, 113.3, 81.9, 72.7, 70.4, 55.4, 46.4, 37.8, 35.5, 34.4, 34.3, 30.8, 30.1, 29.9, 29.8, 29.7, 27.3, 26.7, 26.6, 26.4, 24.5, 20.4, 16.7, 16.5, 13.4, 12.7 ppm

ESI ($C_{39}H_{64}O_5Na$ [$M+Na^+$]) berechnet: 635.4651, gefunden: 635.4651.

R_f (PE:EE – 4:1) 0.81.

$[\alpha]_{589}^{20} = +14$ (c 0.62, $CHCl_3$).

17.3.6 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 10

Hex-5-enal (**181**)

Zu einer Lösung von Pyridiniumchlorochromat (15.3 g, 70.4 mmol) in Dichlormethan (220 mL) bei Raumtemperatur (23 °C) wird 5-Hexen-1-ol (**180**) (3.34 g, 33.1 mmol) gegeben. Die Suspension wird drei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach Destillation unter vermindertem Druck ($P = 60 \text{ mbar}$, $\theta_{\text{eb}} (P_{\text{ver}}) = 52 \text{ °C}$) wird Hex-5-enal (**181**) (2.10 g, 21.4 mmol, 64%) erhalten.

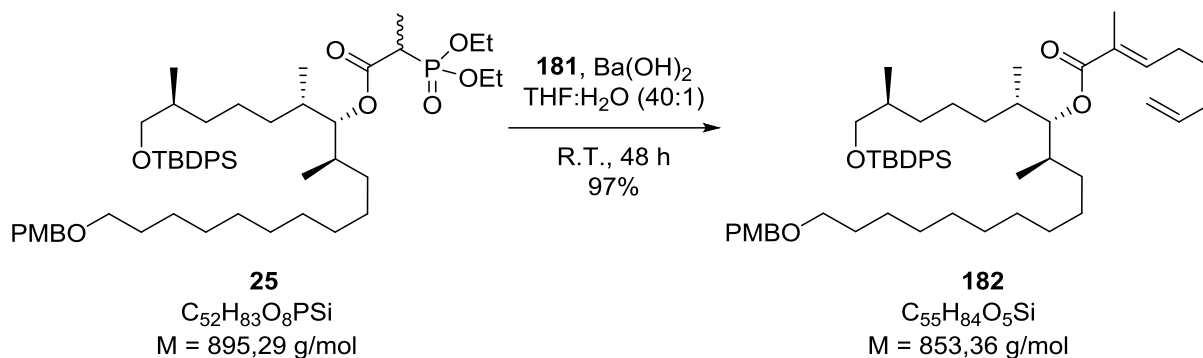
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.77 (t, $J = 1.7 \text{ Hz}$, 1H), 5.77 (ddt, $J = 17.0, 10.2, 6.7 \text{ Hz}$, 1H), 5.12 – 4.94 (m, 2H), 2.45 (td, $J = 7.3, 1.7 \text{ Hz}$, 2H), 2.19 – 2.04 (m, 2H), 1.74 (p, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 202.6, 137.7, 115.7, 43.3, 33.1, 21.3 ppm.

EI (Niederauflösung; $\text{C}_6\text{H}_9\text{O}$) berechnet: 97.0653, gefunden: 97.0652.

R_f (PE:EE – 4:1) 0.64.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[184]

Dien **182**

Bariumhydroxid Octahydrat (452.7 mg, 1.41 mmol) wird bei 140 °C im Vakuum getrocknet. Zu wasserfreiem Bariumhydroxid wird eine Lösung von Phosphonat **25** (554.0 mg, 616 μmol) in Tetrahydrofuran (5 mL) gegeben. Die Mischung wird eine Stunde bei Raumtemperatur (23 °C) gerührt. Anschließend wird eine Lösung von Hex-5-enal **181** (103.8 mg, 1.05 mmol) in einer Tetrahydrofuran-Wasser-Mischung (40:1, 5 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 48 Stunden bei Raumtemperatur (23 °C) gerührt. Durch die Zugabe von Dichlormethan (5 mL) und Natriumsulfat (2 g) wird die Reaktion beendet. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 9:1) wird Dien **182** (512.0 mg, 600 μmol , 97%) erhalten.

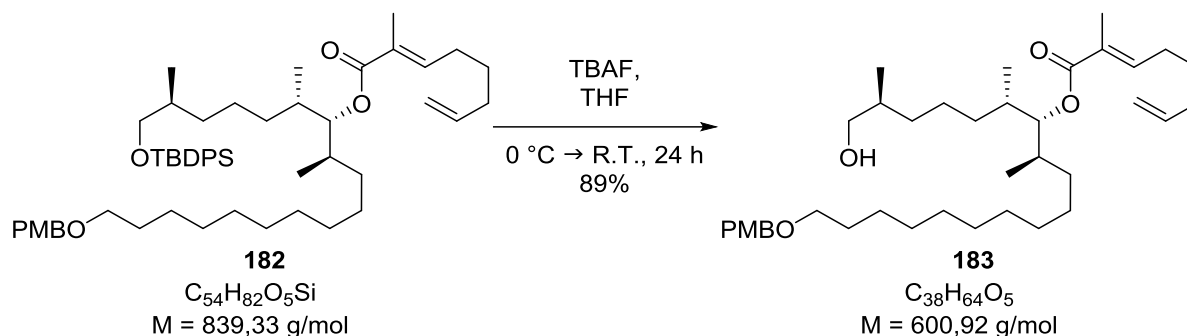
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.69 – 7.63 (m, 4H), 7.45 – 7.33 (m, 6H), 7.29 – 7.22 (m, 2H), 6.90 – 6.84 (m, 2H), 6.74 (td, $J = 7.4, 1.3 \text{ Hz}$, 1H), 5.79 (ddt, $J = 16.9, 10.1, 6.7 \text{ Hz}$, 1H), 5.06 – 4.90 (m, 2H), 4.72 (t, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.51 – 3.47 (m, 1H), 3.43 (dt, $J = 9.0, 4.3 \text{ Hz}$, 3H), 2.18 (q, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2H), 2.07 (dd, $J = 14.4, 7.1 \text{ Hz}$, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.81 – 1.71 (m, 2H), 1.66 – 1.51 (m, 7H), 1.44 – 1.20 (m, 20H), 1.04 (s, 9H), 0.87 – 0.83 (m, 9H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 168.5, 159.2, 141.8, 138.4, 135.8, 134.2, 131.0, 129.6, 129.4, 128.2, 127.7, 115.1, 113.9, 82.2, 72.7, 70.4, 69.1, 55.4, 35.8, 34.4, 34.3, 33.5, 33.4, 31.3, 30.1, 29.9, 29.8, 29.7, 28.2, 28.0, 27.3, 27.0, 26.4, 24.5, 22.8, 19.5, 16.9, 16.6, 12.7 ppm.

ESI ($C_{55}H_{84}O_5SiNa$ [$M+Na^+$]) berechnet: 861.5822, gefunden: 861.5825.

R_f (PE:EE – 4:1) 0.91.

$[\alpha]_{589}^{20}$ = -2 (c 0.42, CHCl_3).

Alkohol **183**

Zu einer Lösung von Dien **182** (512.0 mg, 607 μmol) in Tetrahydrofuran (12 mL) bei 0 °C wird eine Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in Tetrahydrofuran; 1.5 mL, 1.5 mmol) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird langsam von 0 °C auf Raumtemperatur (21 °C) erwärmt und bei dieser Temperatur 24 Stunden weitergerührt. Durch die Zugabe von Ethylacetat (10 mL) und wässriger-Salzsäure-Lösung (1 M, 10 mL) wird die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (3 x 8 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (20 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 4:1) wird Alkohol **183** (326.2 mg, 543 μmol , 89%) erhalten.

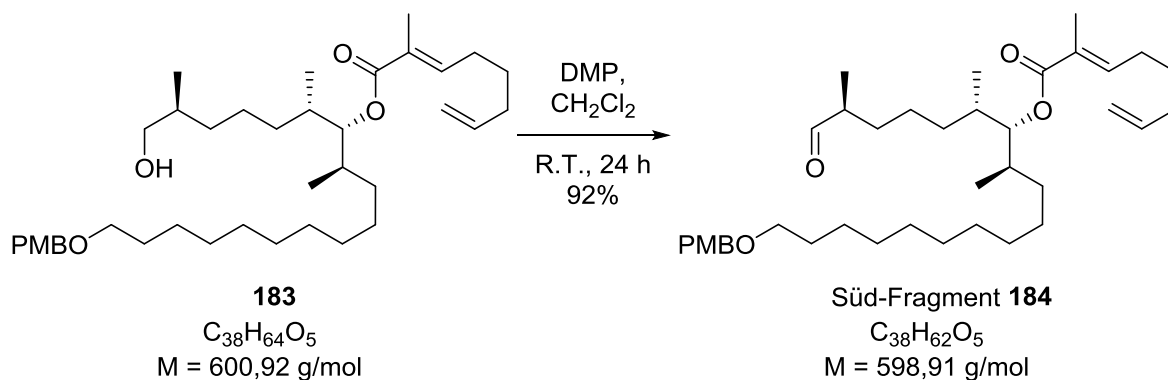
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.29 – 7.23 (m, 2H), 6.94 – 6.82 (m, 2H), 6.74 (td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 5.80 (ddt, $J = 16.9, 10.2, 6.7$ Hz, 1H), 5.09 – 4.93 (m, 2H), 4.82 – 4.70 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.52 – 3.46 (m, 1H), 3.45 – 3.40 (m, 3H), 2.19 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.09 (dd, $J = 14.4, 7.1$ Hz, 2H), 1.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H), 1.82 – 1.74 (m, 2H), 1.64 – 1.52 (m, 7H), 1.48 – 1.20 (m, 20H), 1.17 – 1.02 (m, 3H), 0.88 (ddd, $J = 11.6, 6.7, 3.8$ Hz, 6H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 168.5, 159.2, 141.9, 138.4, 130.9, 129.4, 128.2, 115.1, 113.9, 82.0, 72.7, 70.4, 68.5, 55.4, 35.9, 34.7, 34.3, 33.5, 33.4, 31.4, 31.1, 30.0, 29.9, 29.8, 29.7, 28.2, 28.0, 27.3, 26.4, 24.4, 16.7, 16.5, 12.7 ppm.

ESI ($\text{C}_{38}\text{H}_{64}\text{O}_5\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 623.4651, gefunden: 623.4650.

R_f (PE:EE – 9:1) 0.20.

$[\alpha]_{589}^{20} = -4$ (c 0.38, CHCl_3).

Aldehyd **184**

Zu einer Lösung von Alkohol **183** (326.2 mg, 540 μmol) in Dichlormethan (15 mL) wird Dess-Martin-Periodinan (732.4 mg, 1.72 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur (22 °C) gerührt. Durch die Zugabe von einer Mischung aus gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat- und 10%iger-wässriger Natriumthiosulfat-Lösung (1:1, 15 mL) und Diethylether (15 mL) wird die Reaktion beendet. Die Reaktionsmischung wird mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (15 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Ohne weitere Reinigung wird Aldehyd **184** (297.7 mg, 497 μmol , 92%) erhalten.

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.60 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 6.91 – 6.84 (m, 2H), 6.74 (td, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1H), 5.80 (ddt, $J = 16.9, 10.2, 6.7$ Hz, 1H), 5.00 (ddd, $J = 13.7, 11.0, 1.2$ Hz, 2H), 4.73 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.42 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.19 (q, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.09 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.78 (ddd, $J = 20.0, 8.3, 4.9$ Hz, 2H), 1.68 – 1.51 (m, 6H), 1.46 – 1.20 (m, 20H), 1.08 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.86 (dd, $J = 6.7, 4.6$ Hz, 6H) ppm.

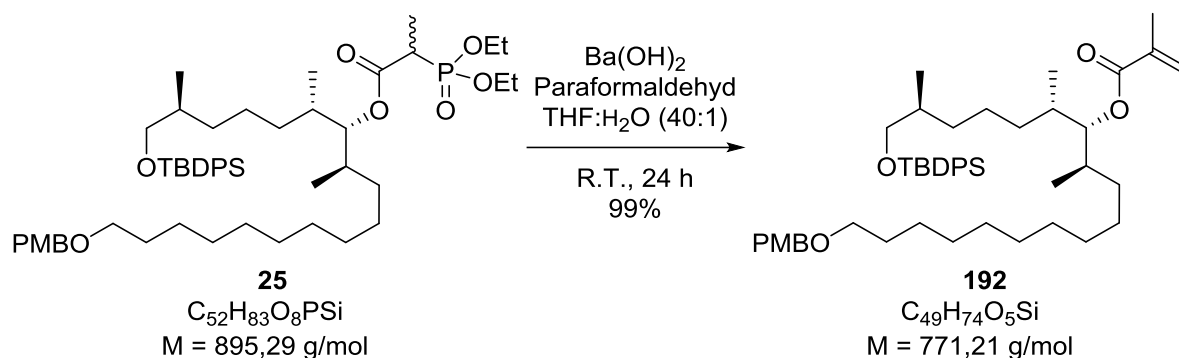
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 205.4, 168.4, 159.2, 142.0, 138.4, 130.9, 129.4, 128.1, 115.1, 113.9, 81.9, 72.6, 70.4, 55.4, 46.4, 34.4, 34.3, 33.5, 31.3, 31.0, 30.8, 30.0, 29.9, 29.8, 29.7, 28.2, 27.9, 27.3, 26.4, 24.5, 16.6, 16.5, 13.4, 12.7 ppm.

ESI ($C_{38}H_{62}O_5Na$ [$M+Na^+$]) berechnet: 621.4495, gefunden: 621.4496.

R_f (PE:EE – 9:1) 0.47.

$[\alpha]_{589}^{20}$ = +5 (c 2.66, $CHCl_3$).

17.3.7 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 12

Alken **192**

Bariumhydroxid Octahydrat (22.2 mg, 70 μmol) wird bei 140 °C im Vakuum getrocknet. Zu wasserfreiem Bariumhydroxid wird eine Lösung von Phosphonat **25** (22.3 mg, 25 μmol) in Tetrahydrofuran (500 μL) gegeben. Die Mischung wird eine Stunde bei Raumtemperatur (23 °C) gerührt. Anschließend wird eine Suspension von Paraformaldehyd (8.7 mg) in einer Tetrahydrofuran-Wasser-Mischung (40:1, 500 μL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur (23 °C) gerührt. Durch die Zugabe von Dichlormethan (1 mL) und Natriumsulfat (0.5 g) wird die Reaktion beendet. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 95:5) wird Alken **192** (19.1 mg, 25 μmol , 99%) erhalten.

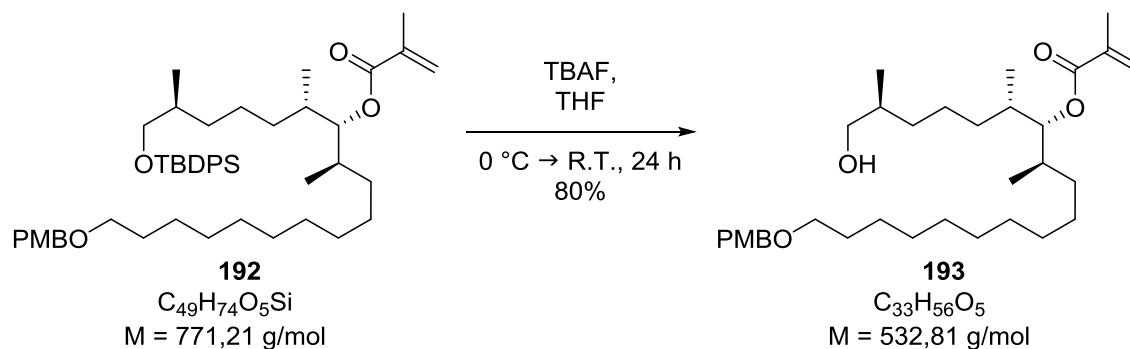
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 – 7.63 (m, 4H), 7.44 – 7.33 (m, 6H), 7.29 – 7.24 (m, 2H), 6.90 – 6.84 (m, 2H), 6.12 – 6.06 (m, 1H), 5.55 – 5.49 (m, 1H), 4.79 – 4.68 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.49 (ddd, $J = 9.7, 5.7, 2.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.45 – 3.39 (m, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.81 – 1.73 (m, 2H), 1.60 (dt, $J = 21.3, 7.1 \text{ Hz}$, 4H), 1.42 – 1.20 (m, 21H), 1.05 (s, 9H), 0.92 – 0.83 (m, 9H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 167.7, 167.5, 159.2, 136.9, 136.8, 135.8, 134.3, 134.2, 131.0, 130.9, 129.6, 129.4, 127.7, 125.0, 125.0, 113.9, 82.5, 81.2, 72.6, 70.4, 55.4, 35.9, 35.8, 34.6, 34.4, 34.4, 34.3, 34.1, 33.5, 33.4, 32.3, 31.3, 31.2, 30.1, 30.0, 29.9, 29.8, 29.8, 29.6, 27.2, 27.0, 26.4, 24.5, 19.5, 18.7, 17.1, 16.9, 16.6, 16.2, 13.9 ppm.

ESI ($C_{49}H_{74}O_5SiNa$ [$M+Na^+$]) berechnet: 793.5203, gefunden: 793.5202.

R_f (PE:EE – 9:1) 0.64.

$[\alpha]_{589}^{20}$ = -2 (c 0.51, CHCl_3).

Alkohol **193**

Zu einer Lösung von Alken **192** (19.5 mg, 25 μmol) in Tetrahydrofuran (800 μL) bei 0 $^\circ\text{C}$ wird eine Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in Tetrahydrofuran, 50 μL , 50 μmol) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird langsam von 0 $^\circ\text{C}$ auf Raumtemperatur (21 $^\circ\text{C}$) erwärmt und bei dieser Temperatur 24 Stunden weitergerührt. Durch die Zugabe von Ethylacetat (2 mL) und wässriger Salzsäure-Lösung (1 M, 5 mL) wird die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (3 x 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 4:1) wird Alkohol **193** (10.7 mg, 20 μmol , 80%) erhalten.

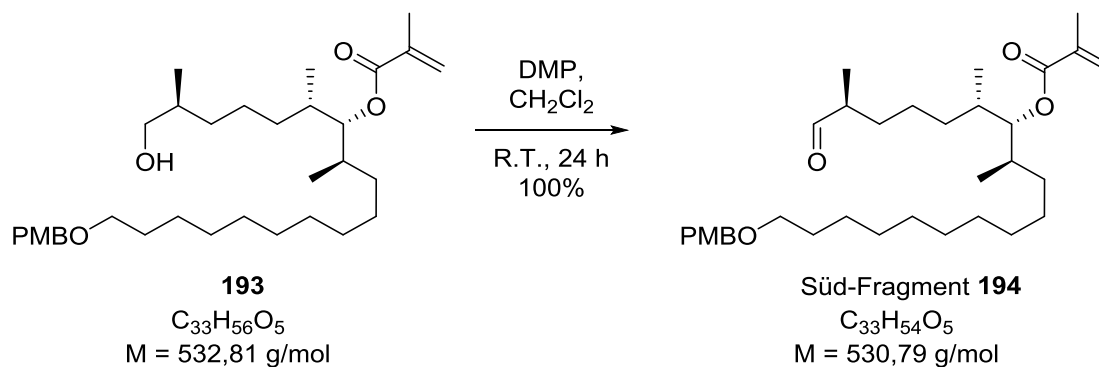
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29 – 7.22 (m, 2H), 6.91 – 6.83 (m, 2H), 6.12 – 6.06 (m, 1H), 5.58 – 5.50 (m, 1H), 4.81 – 4.72 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.54 – 3.36 (m, 4H), 1.95 (s, 3H), 1.86 – 1.72 (m, 2H), 1.67 – 1.53 (m, 5H), 1.45 – 1.21 (m, 20H), 0.94 – 0.81 (m, 9H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 167.7, 167.6, 159.2, 136.8, 131.0, 129.4, 125.1, 113.9, 82.4, 72.6, 70.4, 68.5, 68.3, 55.4, 35.9, 34.6, 34.4, 34.3, 34.1, 33.5, 32.3, 31.4, 31.1, 30.0, 29.9, 29.8, 29.7, 29.6, 27.2, 26.4, 24.4, 24.1, 18.7, 16.8, 16.7, 16.6, 16.5, 16.2, 13.9 ppm.

ESI ($\text{C}_{33}\text{H}_{56}\text{O}_5\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet:555.4025, gefunden: 555.4023.

R_f (PE:EE – 9:1) 0.13.

$[\alpha]_{589}^{20} = -4$ (c 0.34, CHCl_3).

Aldehyd **194**

Zu einer Lösung von Alkohol **193** (16.5 mg, 31 μmol) in Dichlormethan (900 μL) wird Dess-Martin-Periodinan (45.6 mg, 107 μmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur (22 °C) gerührt. Durch die Zugabe von einer Mischung aus gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat- und 10%iger-wässriger Natriumthiosulfat-Lösung (1:1, 10 mL) und Diethylether (10 mL) wird die Reaktion beendet. Die Reaktionsmischung wird mit Diethylether (3 x 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Ohne weitere Reinigung wird Aldehyd **194** (16.3 mg, 31 μmol , 100%) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.55 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.24 – 7.16 (m, 2H), 6.86 – 6.78 (m, 2H), 6.06 – 5.99 (m, 1H), 5.52 – 5.45 (m, 1H), 4.67 (t, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.37 (t, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 2H), 2.26 (ddd, $J = 13.4, 6.6, 1.9 \text{ Hz}$, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.73 (dd, $J = 13.2, 6.7 \text{ Hz}$, 2H), 1.57 – 1.45 (m, 6H), 1.38 – 1.14 (m, 18H), 1.02 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H), 0.81 (dd, $J = 6.8, 3.4 \text{ Hz}$, 6H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 205.4, 167.6, 159.2, 136.8, 131.0, 129.4, 125.2, 113.9, 82.3, 72.7, 70.4, 55.4, 46.4, 34.4, 34.3, 32.2, 31.3, 31.0, 30.8, 30.0, 29.9, 29.8, 29.7, 29.6, 27.2, 26.4, 24.5, 22.1, 18.7, 16.6, 16.5, 13.4 ppm.

ESI ($C_{33}H_{54}O_5Na$ [$M+Na^+$]) berechnet: 553.3869, gefunden: 553.3869.

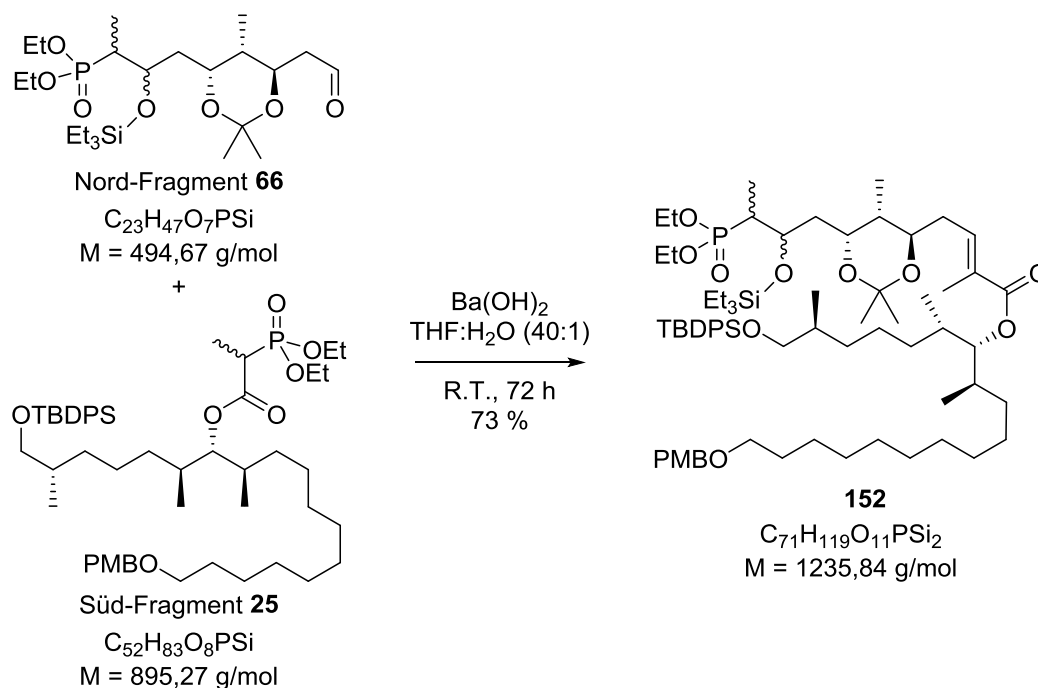
R_f (PE:EE – 4:1) 0.64.

$[\alpha]_{589}^{20} = +7$ (c 0.39, CHCl_3).

17.4 Versuchsdurchführungen des End-Games

17.4.1 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 5

HWE-Produkt **152**



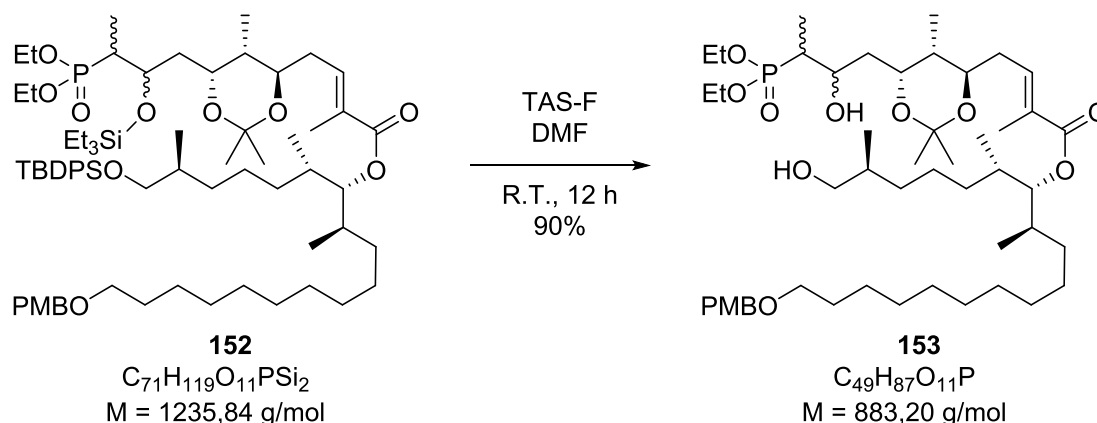
Das Bariumhydroxid Octahydrat (19.2 mg, 61 μmol) wird bei 140 °C im Vakuum getrocknet. Zu wasserfreiem Bariumhydroxid wird eine Lösung von Phosphonat **25** (11.9 mg, 13 μmol) in Tetrahydrofuran (250 μL) gegeben. Die Mischung wird eine Stunde bei Raumtemperatur (25 °C) gerührt. Anschließend wird eine Lösung von Aldehyd **66** (32.0 mg, 64 μmol) in einer Tetrahydrofuran-Wasser-Mischung (40:1, 250 μL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 72 Stunden bei Raumtemperatur (25 °C) gerührt. Durch die Zugabe von Dichlormethan (1 mL) und Natriumsulfat (0.5 g) wird die Reaktion beendet. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 2:1) wird HWE-Produkt **152** (11.7 mg, 9.4 μmol , 73%) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 7.86 – 7.77 (m, 4H), 7.30 – 7.24 (m, 8H), 6.86 – 6.80 (m, 2H), 5.09 (t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.62 – 4.44 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.31 – 4.09 (m, 1H), 4.08 – 3.92 (m, 4H), 3.63 – 3.48 (m, 2H), 3.38 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.43 – 2.13 (m, 3H), 2.01 – 1.92 (m, 3H), 1.72 – 1.59 (m, 4H), 1.52 – 1.25 (m, 30H), 1.20 (s, 9H), 1.15 – 1.01 (m, 21H), 0.99 – 0.85 (m, 13H), 1.83 – 0.74 (m, 6H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, C_6D_6) δ 167.7, 159.7, 138.7, 136.1, 134.5, 131.6, 130.0, 129.3, 114.1, 100.9, 100.8, 100.5, 84.5, 81.8, 74.4, 72.8, 70.3, 69.4, 67.3, 61.2, 61.1, 61.0, 54.8, 41.4, 37.4, 36.2, 34.8, 34.2, 33.8, 31.8, 30.5, 30.4, 30.2, 30.1, 30.0, 27.6, 27.2, 26.8, 24.8, 24.3, 24.0, 21.2, 19.6, 17.7, 17.6, 17.1, 16.8, 16.7, 16.6, 7.4, 7.3, 7.2, 5.9, 5.8, 5.7, 5.5 ppm.

ESI ($C_{71}H_{119}O_{11}PSi_2Na$ [$M+Na^+$]) berechnet: 1257.7926, gefunden: 1257.7924.

R_f (PE:EE – 1:1) 0.47.

Alkohol **153**

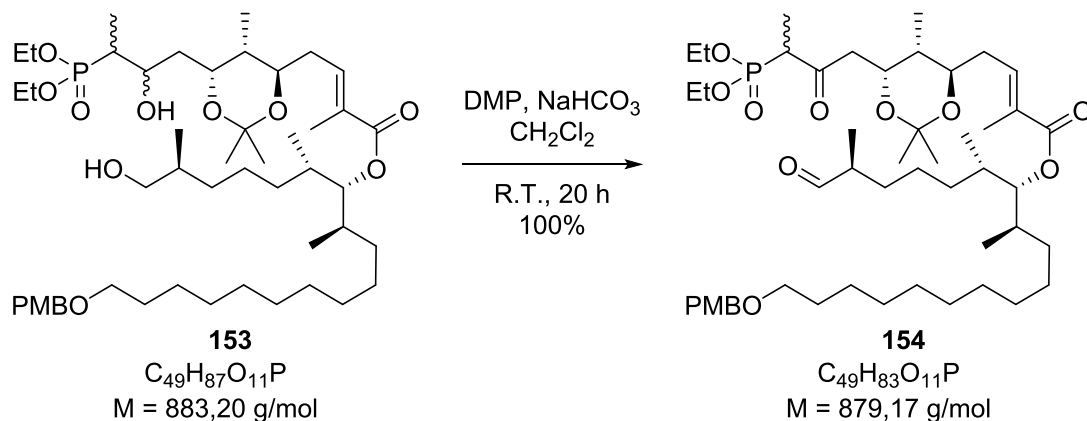
Zu einer Lösung von HWE-Produkt **152** (35.6 mg, 28.7 μmol) in Dimethylformamid (600 μL) wird Tris(dimethylamino)sulfoniumdifluorotrimethylsilicat (31.1 mg, 112 μmol) in Dimethylformamid (400 μL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 12 Stunden bei Raumtemperatur (25 $^{\circ}\text{C}$) gerührt. Durch die Zugabe von Ethylacetat (10 mL) und wässriger Salzsäure-Lösung (1 M, 5 mL) wird die Reaktion beendet. Die Reaktionsmischung wird mit Ethylacetat (3 x 8 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (25 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Ohne weitere Reinigung wird Alkohol **153** (22.7 mg, 25.7 μmol , 90%) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, C_6D_6) δ 7.31 – 7.25 (m, 2H), 6.86 – 6.79 (m, 2H), 5.21 – 5.04 (m, 1H), 4.68 – 4.41 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.32 – 4.08 (m, 2H), 3.99 – 3.75 (m, 6H), 3.51 – 3.36 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 2.17 – 1.74 (m, 7H), 1.71 – 1.16 (m, 40H), 1.14 – 0.72 (m, 15H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, C_6D_6) δ 167.8, 159.8, 131.6, 130.2, 129.4, 128.6, 127.7, 127.5, 114.1, 101.0, 81.8, 79.2, 72.8, 70.4, 68.0, 62.0, 56.9, 54.8, 41.8, 39.5, 36.4, 35.1, 34.1, 32.3, 30.4, 30.1, 30.0, 29.6, 29.1, 27.7, 26.8, 24.1, 22.8, 20.9, 19.6, 16.4, 13.2, 11.7, 1.4 ppm.

ESI ($\text{C}_{49}\text{H}_{87}\text{O}_{11}\text{PNa}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 905.5884, gefunden: 905.5883.

R_f (PE:EE – 1:1) 0.13.

Aldehyd **154**

Zu einer Lösung von Alkohol **153** (4.4 mg, 5 μmol) und wasserfreiem Natriumhydrogencarbonat (50 mg, 0.6 mmol) in Dichlormethan (200 μL) wird Dess-Martin Periodinane (24.6 mg, 58 μmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 20 Stunden bei Raumtemperatur (25 $^{\circ}\text{C}$) gerührt. Durch die Zugabe von einer Mischung aus gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat- und 10%iger-wässriger Natriumthiosulfat-Lösung (1:1, 10 mL) und Diethylether (5 mL) wird die Reaktion beendet. Die Reaktionsmischung wird mit Diethylether (3 x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (15 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Ohne weitere Reinigung wird Aldehyd **154** (4.2 mg, 4.8 μmol , 100%) erhalten.

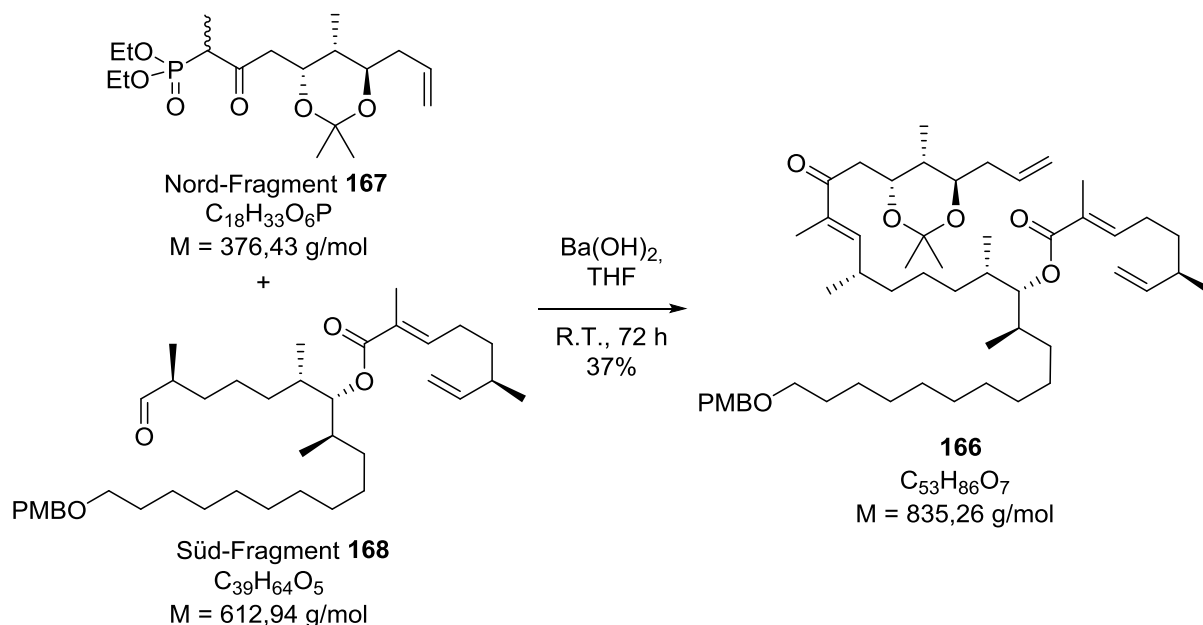
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ 9.30 (d, $J = 14.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.23 – 7.19 (m, 2H), 6.87 – 6.77 (m, 2H), 5.18 – 4.97 (m, 1H), 4.67 – 4.50 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.90 (ddd, $J = 20.7, 11.4, 6.3 \text{ Hz}$, 4H), 3.63 – 3.46 (m, 1H), 3.39 (t, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 2H), 3.32 (d, $J = 3.6 \text{ Hz}$, 3H), 3.24 – 2.85 (m, 2H), 2.05 – 1.55 (m, 10H), 1.47 – 1.15 (m, 37H), 1.07 – 0.85 (m, 15H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (Zersetzung während die Messung)

ESI ($C_{49}H_{83}O_{11}PNa$ [$M+Na^+$]) berechnet: 901.5571, gefunden: 901.5573.

R_f (PE:EE – 1:1) 0.27.

17.4.2 Versuchsbeschreibung zu Kapitel 9

HWE-Produkt **166**

Bariumhydroxid Octahydrat (119.8 mg, 372 μmol) wird bei 140 °C im Vakuum getrocknet. Zu diesem wasserfreiem Bariumhydroxid wird eine Lösung von Phosphonat **167** (115.7 mg, 306 μmol) in Tetrahydrofuran (1 mL) gegeben. Die Mischung wird eine Stunde bei Raumtemperatur (25 °C) gerührt. Anschließend wird eine Lösung von Aldehyd **168** (98.9 mg, 156 μmol) in einer Tetrahydrofuran-Wasser-Mischung (40:1, 1 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 72 Stunden bei Raumtemperatur (25 °C) gerührt. Durch die Zugabe von Dichlormethan (2 mL) und Natriumsulfat (0.5 g) wird die Reaktion beendet. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 4:1) wird HWE-Produkt **166** (46.5 mg, 56 μmol , 37%) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.19 – 7.13 (m, 2H), 6.81 – 6.74 (m, 2H), 6.63 (td, $J = 7.4, 1.1 \text{ Hz}$, 1H), 6.32 – 6.22 (m, 1H), 5.83 – 5.69 (m, 1H), 5.58 (ddd, $J = 17.7, 10.2, 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 5.04 – 4.92 (m, 2H), 4.86 (t, $J = 12.8 \text{ Hz}$, 2H), 4.61 (t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.32 (t, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 2H), 3.22 (dd, $J = 10.2, 4.6 \text{ Hz}$, 1H), 2.87 – 2.50 (m, 2H), 2.44 (s, 1H), 2.23 – 2.16 (m, 2H), 2.11 – 2.00 (m, 2H), 1.82 – 1.70 (m, 4), 1.69 – 1.61 (m, 6H), 1.54 – 1.44 (m, 3H), 1.38 – 1.08 (m, 30H), 0.94 – 0.87 (m, 3H), 0.82 – 0.67 (m, 12H) ppm.

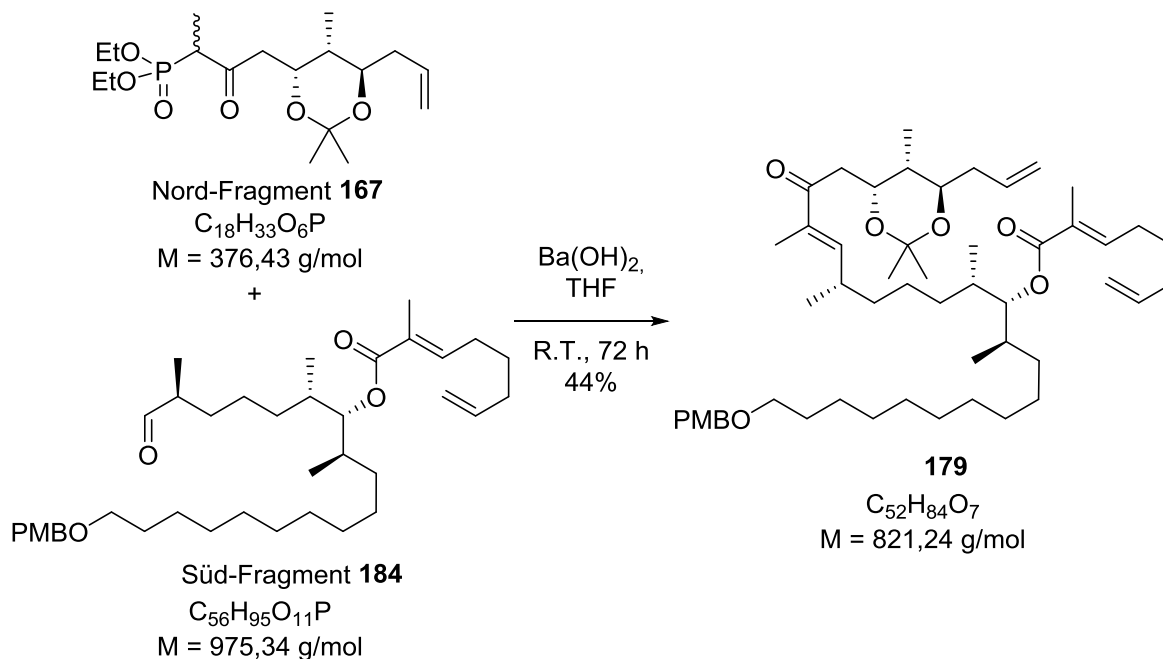
$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, C_6D_6) δ 199.9, 168.4, 159.2, 149.0, 144.1, 142.2, 135.9, 135.4, 134.9, 130.9, 129.8, 129.4, 127.9, 127.8, 116.6, 113.9, 113.3, 100.8, 82.0, 74.5, 72.6, 70.4, 66.1, 55.4, 38.9, 38.8, 37.8, 35.5, 34.4, 30.1, 29.9, 29.8, 29.7, 27.3, 26.7, 26.6, 26.4, 25.0, 23.9, 20.4, 20.1, 19.2, 16.6, 16.5, 12.7, 12.3, 11.6 ppm.

ESI ($\text{C}_{53}\text{H}_{86}\text{O}_7\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 857.6271, gefunden: 857.6272.

R_f (PE:EE – 4:1) 0.81.

$[\alpha]_{589}^{20} = +2$ (c 0.24, CHCl_3).

17.4.3 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 11

HWE-Produkt **179**

Bariumhydroxid Octahydrat (87.8 mg, 276 μmol) wird bei 140 °C im Vakuum getrocknet. Zu wasserfreiem Bariumhydroxid wird eine Lösung von Phosphonat **167** (658.2 mg, 1.74 mmol) in Tetrahydrofuran (4 mL) gegeben. Die Mischung wird eine Stunde bei Raumtemperatur (25 °C) gerührt. Anschließend wird eine Lösung von Aldehyd **184** (297.7 mg, 495 μmol) in einer Tetrahydrofuran-Wasser-Mischung (40:1, 4 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 72 Stunden bei Raumtemperatur (25 °C) gerührt. Durch die Zugabe von Dichlormethan (4 mL) und Natriumsulfat (1 g) wird die Reaktion beendet. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 9:1) wird HWE-Produkt **179** (177.6 mg, 213 μmol , 44%) erhalten.

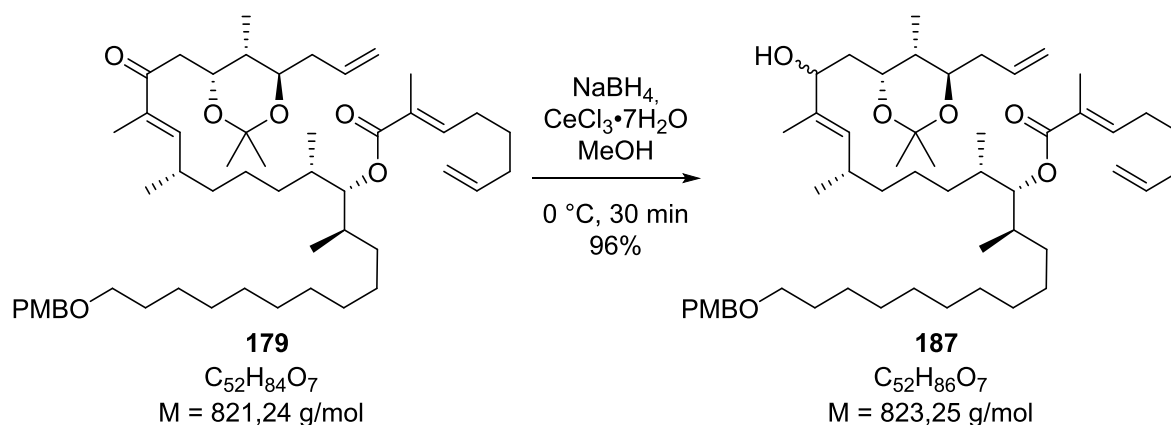
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, C_6D_6) δ 7.30 – 7.24 (m, 2H), 7.07 – 6.97 (m, 1H), 6.86 – 6.78 (m, 2H), 6.32 (dt, $J = 6.4, 3.2 \text{ Hz}$, 1H), 5.98 (ddt, $J = 17.1, 10.2, 6.9 \text{ Hz}$, 1H), 5.72 – 5.58 (m, 1H), 5.13 – 5.04 (m, 2H), 5.00 – 4.92 (m, 2H), 4.73 (dt, $J = 7.8, 5.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.38 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2H), 3.35 (dd, $J = 7.9, 4.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.32 (d, $J = 3.7 \text{ Hz}$, 3H), 3.00 (dd, $J = 16.3, 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 2.47 (dd, $J = 16.3, 5.6 \text{ Hz}$, 1H), 2.33 – 2.26 (m, 1H), 1.98 – 1.92 (m, 6H), 1.91 – 1.76 (m, 9H), 1.70 – 1.51 (m, 7H), 1.37 – 1.24 (m, 26H), 0.97 – 0.81 (m, 12H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, C_6D_6) δ 198.6, 167.8, 159.7, 147.7, 141.8, 138.4, 136.7, 135.8, 131.6, 129.4, 116.6, 115.1, 114.1, 100.9, 81.6, 74.7, 72.8, 70.3, 66.4, 54.8, 41.6, 39.3, 39.2, 38.8, 37.4, 34.8, 33.7, 33.6, 31.8, 31.5, 30.5, 30.4, 30.2, 30.1, 30.0, 29.4, 28.2, 28.1, 27.6, 26.8, 25.2, 25.1, 24.0, 22.8, 20.9, 20.0, 19.6, 16.9, 16.6, 14.6, 12.9, 12.3, 11.9, 11.7 ppm.

ESI ($C_{52}H_{84}O_7Na$ [$M+Na^+$]) berechnet: 843.6115, gefunden: 843.6122.

R_f (PE:EE – 9:1) 0.64.

$[\alpha]_{589}^{20} = +3$ (c 0.64, $CHCl_3$).

Alkohol **187**

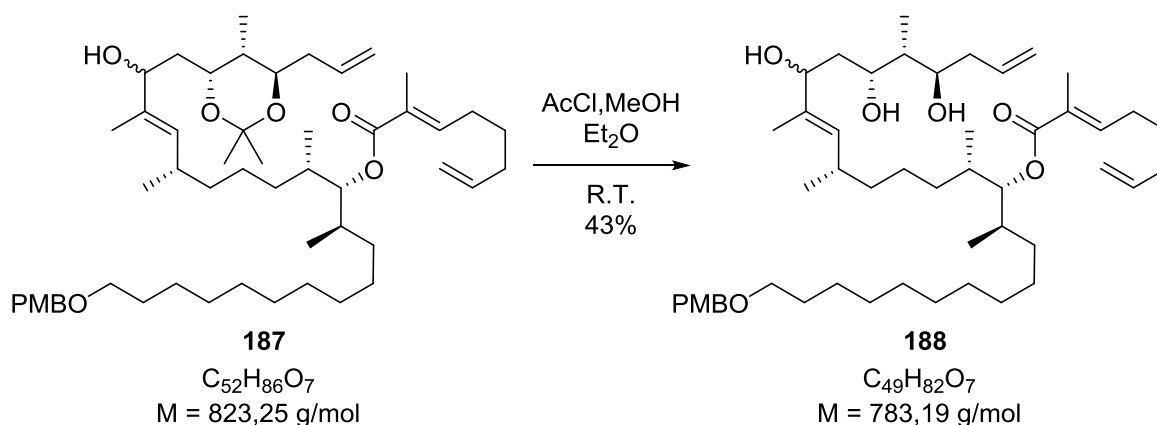
Zu einer Lösung von HWE-Produkt **179** (110.0 mg, 133 μmol) in Methanol (5 mL) bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ werden $\text{Ce}^{(\text{III})}$ chloridheptahydrat (65.9 mg, 175 μmol) und Natriumborhydrid (17.9 mg, 468 μmol) zugegeben. Die Suspension wird bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ 30 Minuten gerührt. Durch die Zugabe von Aceton (1 mL) wird die Reaktion beendet. Wasser (10 mL) und Ethylacetat (15 mL) werden zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 4:1) wird Alkohol **187** (105.1 mg, 128 μmol , 96%) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, C_6D_6) δ 7.30 – 7.25 (m, 2H), 7.00 (dd, $J = 7.5, 6.2\text{ Hz}$, 1H), 6.87 – 6.78 (m, 2H), 5.99 (ddt, $J = 17.1, 10.2, 6.9\text{ Hz}$, 1H), 5.65 (ddt, $J = 17.0, 10.3, 6.7\text{ Hz}$, 1H), 5.26 (d, $J = 9.6\text{ Hz}$, 1H), 5.15 – 5.04 (m, 2H), 4.96 (ddd, $J = 6.1, 3.4, 1.4\text{ Hz}$, 2H), 4.46 (ddd, $J = 10.4, 4.9, 2.5\text{ Hz}$, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.38 (t, $J = 6.5\text{ Hz}$, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.42 – 2.32 (m, 1H), 2.32 – 2.19 (m, 1H), 1.94 – 1.85 (m, 9H), 1.72 (d, $J = 1.1\text{ Hz}$, 3H), 1.67 – 1.60 (m, 5H), 1.54 (s, 3H), 1.46 – 1.36 (m, 10H), 1.35 – 1.23 (m, 20H), 0.93 (dd, $J = 14.4, 6.7\text{ Hz}$, 9H), 0.76 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, C_6D_6) δ 168.1, 159.7, 142.0, 138.4, 137.6, 135.9, 132.1, 131.6, 129.4, 116.6, 115.2, 114.1, 100.8, 81.3, 75.0, 74.3, 72.8, 70.3, 66.0, 54.8, 39.9, 39.5, 38.9, 36.4, 34.7, 34.4, 33.6, 32.5, 31.0, 30.5, 30.4, 30.2, 30.1, 30.0, 28.3, 28.2, 28.1, 27.6, 26.8, 25.6, 24.1, 21.6, 17.0, 16.6, 12.9, 12.3, 12.2 ppm.

ESI ($\text{C}_{52}\text{H}_{86}\text{O}_7\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 845.6271, gefunden: 845.6274.

R_f (PE:EE – 9:1) 0.42 & 0.18.

Triol **188**

Eine verdünnte wasserfreie Salzsäure-Lösung wird vorbereitet wie folgt: Acetylchlorid (155 μL) wird bei 0 °C in Methanol (5 mL) langsam zugetropft. Zu einer Lösung von Alkohol **187** (105.1 mg, 127 μmol) in Diethylether (8 mL) bei Raumtemperatur (24 °C) wird diese Chlorwasserstoff-Lösung (0.57 M in Methanol, 150 μL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur (24 °C) 30 Minuten gerührt. Durch die Zugabe von Natriumhydrogencarbonat (0.5 g) wird die Reaktion beendet. Die Suspension wird 15 Minuten weitergerührt. Wasser (10 mL) und Ethylacetat (15 mL) werden zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 2:1) wird Triol **188** (42.1 mg, 54 μmol , 43%) erhalten.

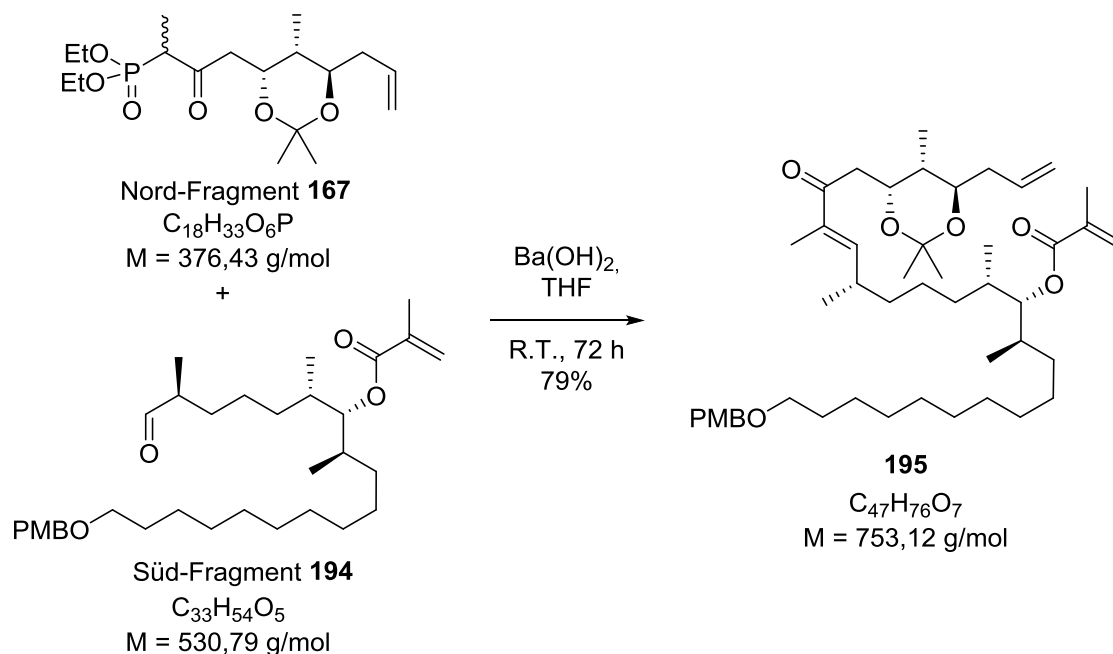
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, C_6D_6) δ 7.30 – 7.22 (m, 2H), 7.16 – 7.04 (m, 1H), 6.86 – 6.78 (m, 2H), 6.00 – 5.87 (m, 1H), 5.83 – 5.69 (m, 1H), 5.48 (d, $J = 9.6 \text{ Hz}$, 1H), 5.12 – 5.05 (m, 2H), 5.01 – 4.93 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.40 – 4.27 (m, 1H), 3.58 – 3.50 (m, 1H), 3.48 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2H), 3.42 (d, $J = 1.2 \text{ Hz}$, 3H), 3.16 (s, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.56 – 2.42 (m, 1H), 2.40 – 2.19 (m, 2H), 2.02 – 1.98 (m, 6H), 1.80 – 1.66 (m, 9H), 1.63 – 1.31 (m, 29H), 1.03 (dddd, $J = 19.4, 13.7, 6.5, 2.7 \text{ Hz}$, 12H)ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, C_6D_6) δ 168.4, 159.7, 142.3, 138.4, 136.7, 135.7, 131.8, 131.6, 129.4, 117.5, 117.1, 115.2, 115.1, 114.1, 81.4, 78.7, 74.8, 74.5, 72.8, 70.3, 54.8, 42.3, 40.6, 38.9, 37.8, 34.7, 34.4, 33.6, 32.6, 32.5, 30.5, 30.4, 30.2, 30.1, 30.0, 28.2, 28.1, 27.6, 26.8, 24.2, 21.7, 17.1, 16.5, 12.9, 12.3 ppm.

ESI ($\text{C}_{49}\text{H}_{82}\text{O}_7\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 805.5958, gefunden: 805.5958.

R_f (PE:EE – 2:1) 0.41.

17.4.4 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 13

HWE-Produkt **195**

Bariumhydroxid Octahydrat (21.1 mg, 66 μmol) wird bei 140 °C im Vakuum getrocknet. Zu wasserfreiem Bariumhydroxid wird eine Lösung von Phosphonat **167** (38.5 mg, 102 μmol) in Tetrahydrofuran (1 mL) gegeben. Die Mischung wird eine Stunde bei Raumtemperatur (25 °C) gerührt. Anschließend wird eine Lösung von Aldehyd **194** (30.9 mg, 58 μmol) in einer Tetrahydrofuran-Wasser-Mischung (40:1, 1 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 72 Stunden bei Raumtemperatur (25 °C) gerührt. Durch die Zugabe von Dichlormethan (2mL) und Natriumsulfat (0.5 g) wird die Reaktion beendet. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 4:1) wird HWE-Produkt **195** (43.6 mg, 46 μmol , 79%) erhalten.

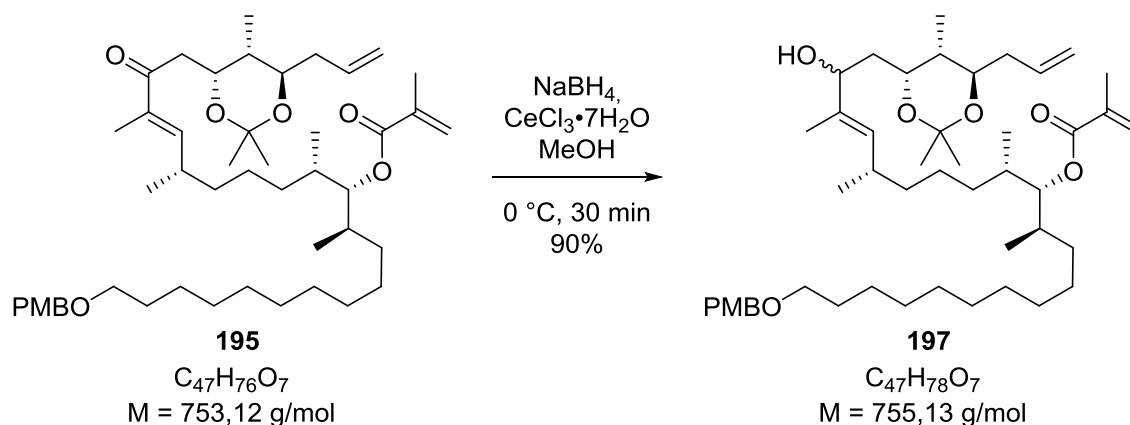
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, C_6D_6) δ 7.31 – 7.24 (m, 2H), 6.85 – 6.80 (m, 2H), 6.25 – 6.19 (m, 1H), 6.04 – 5.91 (m, 1H), 5.26 (ddd, $J = 4.3, 3.3, 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 5.13 – 5.05 (m, 1H), 5.02 (dd, $J = 11.4, 5.3 \text{ Hz}$, 1H), 4.73 (dt, $J = 7.8, 5.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.38 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2H), 3.34 (td, $J = 7.9, 4.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.01 (dd, $J = 16.4, 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 2.50 – 2.42 (m, 1H), 2.40 – 2.18 (m, 4H), 1.94 (d, $J = 3.7 \text{ Hz}$, 3H), 1.88 (d, $J = 1.2 \text{ Hz}$, 3H), 1.83 – 1.73 (m, 5H), 1.68 – 1.61 (m, 3H), 1.46 – 1.17 (m, 26H), 0.90 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 3H), 0.85 (dd, $J = 6.7, 3.0 \text{ Hz}$, 6H), 0.72 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, C_6D_6) δ 198.6, 167.1, 159.7, 147.6, 137.3, 136.7, 135.8, 131.6, 129.4, 124.8, 116.6, 114.1, 100.9, 81.9, 74.7, 72.8, 70.3, 66.4, 66.3, 54.8, 39.3, 39.2, 38.8, 37.4, 34.7, 34.6, 33.7, 31.7, 31.3, 30.5, 30.4, 30.2, 30.1, 30.0, 27.5, 26.8, 25.2, 25.0, 24.0, 20.1, 18.7, 16.7, 16.5, 12.3, 11.9 ppm.

ESI ($C_{47}H_{76}O_7Na$ [$M+Na^+$]) berechnet: 775.5489, gefunden: 775.5491.

R_f (PE:EE – 4:1) 0.76.

$[\alpha]_{589}^{20} = +3$ (c 0.35, $CHCl_3$).

Alkohol **197**

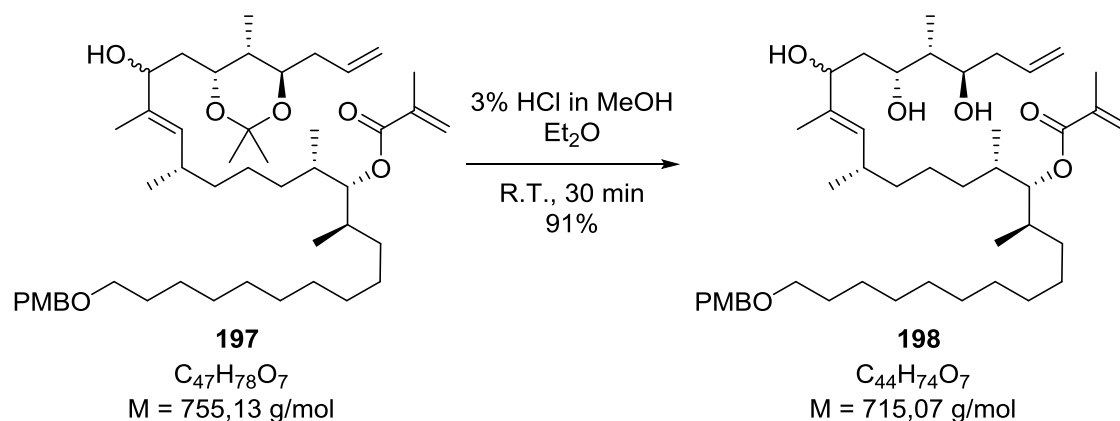
Zu einer Lösung von Keton **195** (12.5 mg, 17 μmol) in Methanol (2 mL) bei 0 °C werden $\text{Ce}^{(\text{III})}$ chloridheptahydrat (7.0 mg, 19 μmol) und Natriumborhydrid (2.0 mg, 52 μmol) gegeben. Die Suspension wird bei 0 °C 30 Minuten gerührt. Durch Versetzen mit Zugabe von Aceton (0.5 mL) wird die Reaktion beendet. Wasser (10 mL) und Ethylacetat (10 mL) werden zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 4:1) wird Alkohol **197** (11.3 mg, 15 μmol , 90%) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, C_6D_6) δ 7.30 – 7.23 (m, 2H), 6.87 – 6.78 (m, 2H), 6.25 – 6.19 (m, 1H), 6.04 – 5.86 (m, 1H), 5.25 (dd, $J = 8.0, 2.6 \text{ Hz}$, 1H), 5.14 – 5.01 (m, 3H), 4.45 (ddd, $J = 10.5, 5.0, 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.27 (dd, $J = 8.4, 3.7 \text{ Hz}$, 1H), 3.38 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.27 (dd, $J = 9.7, 5.2 \text{ Hz}$, 1H), 2.32 – 2.16 (m, 2H), 1.94 – 1.90 (m, 6H), 1.78 – 1.50 (m, 10H), 1.50 – 1.20 (m, 26H), 1.03 – 0.83 (m, 12H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, C_6D_6) δ 167.5, 159.7, 137.6, 137.1, 135.9, 135.5, 132.1, 131.6, 129.4, 125.1, 116.6, 114.1, 100.8, 81.6, 75.0, 74.2, 72.8, 70.3, 66.0, 54.8, 39.9, 39.8, 39.5, 39.3, 38.8, 36.4, 34.7, 34.6, 34.3, 32.5, 32.4, 30.5, 30.4, 30.2, 30.1, 30.0, 27.6, 26.8, 25.5, 25.4, 24.1, 23.8, 21.6, 21.4, 18.7, 16.9, 16.5, 12.2 ppm.

ESI ($\text{C}_{47}\text{H}_{78}\text{O}_7\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 777.5645, gefunden: 777.5644.

R_f (PE:EE – 9:1) 0.19. 0.34 & 0.23.

Triol **198**

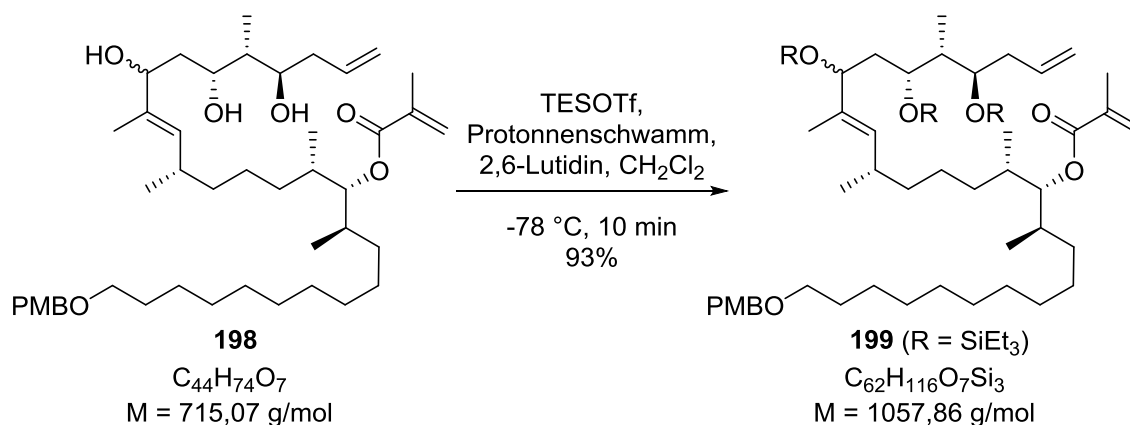
Eine verdünnte wasserfreie Salzsäure-Lösung wird vorbereitet wie folgt: Acetylchlorid (155 μL) wird bei 0 °C in Methanol (5 mL) langsam zugetropft. Zu einer Lösung von Alkohol **197** (43.1 mg, 57 μmol) in Diethylether (4 mL) bei Raumtemperatur (24 °C) wird diese Chlorwasserstoff-Lösung (0.57 M in Methanol, 300 μL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur (24 °C) 30 Minuten gerührt. Durch die Zugabe von Natriumhydrogencarbonat (800 mg) wird die Reaktion beendet. Die Suspension wird 15 Minuten weitergerührt. Wasser (15 mL) und Ethylacetat (15 mL) werden zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (15 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 2:1) wird Triol **198** (36.9 mg, 52 μmol , 91%) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, C_6D_6) δ 7.30 – 7.24 (m, 2H), 6.86 – 6.79 (m, 2H), 6.24 – 6.17 (m, 1H), 5.85 – 5.73 (m, 1H), 5.27 – 5.21 (m, 1H), 5.06 – 4.96 (m, 3H), 4.38 (s, 2H), 4.30 – 4.18 (m, 1H), 3.53 – 3.44 (m, 1H), 3.38 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.48 – 2.30 (s, 2H), 2.25 – 2.04 (m, 3H), 1.97 – 1.85 (m, 6H), 1.75 – 1.52 (m, 9H), 1.48 – 1.15 (m, 20H), 1.02 – 0.83 (m, 12H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, C_6D_6) δ 167.6, 159.8, 137.1, 136.8, 135.6, 131.8, 131.6, 129.4, 125.2, 117.6, 114.1, 81.8, 74.9, 74.6, 72.8, 70.3, 60.1, 54.8, 42.2, 40.6, 38.6, 37.9, 34.6, 34.4, 32.4, 31.7, 30.4, 30.2, 30.1, 30.0, 27.6, 26.8, 24.3, 23.2, 21.6, 18.6, 17.0, 16.4, 14.4, 13.0, 12.3 ppm.

ESI ($\text{C}_{47}\text{H}_{78}\text{O}_7\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 737.5322, gefunden: 737.5322.

R_f (PE:EE – 4:1) 0.22.

TES-geschützter Alkohol **199**

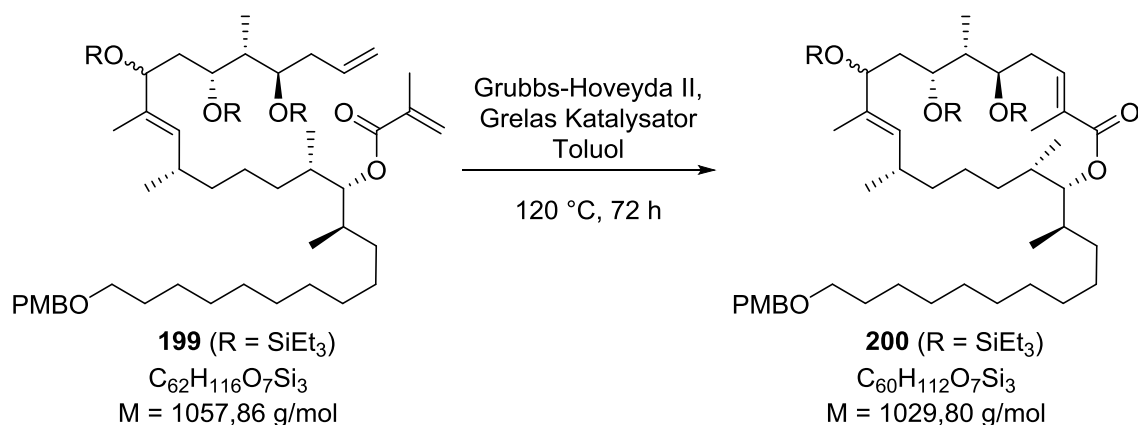
Zu einer Lösung von Triol **198** (196 mg, 273 μmol) in Dichlormethan (3 mL) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ werden 2,6-Lutidin (200 μL , 1.85 mmol), Protonenschwamm (*N,N,N',N'*-Tetramethyl-1,8-naphthalendiamin; 130 mg, 599 μmol) und Triethylsilyltrifluormethansulfonat (300 μL , 1.30 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zehn Minuten gerührt. Durch die Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1 mL) wird die Reaktion beendet. Die Suspension wird 15 Minuten gerührt und Dichlormethan (10 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (15 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 2:1) wird TES-geschützte Alkohol **199** (267.6 mg, 253 μmol , 93%) erhalten.

¹H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ 7.30 – 7.24 (m, 2H), 6.86 – 6.78 (m, 2H), 6.24 (d, $J = 0.8\text{ Hz}$, 1H), 6.20 – 6.09 (m, 1H), 5.28 (dd, $J = 7.5, 5.9\text{ Hz}$, 1H), 5.24 – 5.19 (m, 1H), 5.20 – 5.12 (m, 1H), 5.06 (t, $J = 6.2\text{ Hz}$, 1H), 4.38 (s, 3H), 4.22 (ddd, $J = 17.9, 8.1, 4.9\text{ Hz}$, 2H), 4.09 – 4.01 (m, 1H), 3.96 (td, $J = 6.6, 3.0\text{ Hz}$, 1H), 3.38 (t, $J = 6.5\text{ Hz}$, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.61 – 2.51 (m, 1H), 2.39 (dt, $J = 14.9, 7.8\text{ Hz}$, 2H), 2.20 – 2.07 (m, 1H), 2.06 – 1.97 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.83 (d, $J = 1.0\text{ Hz}$, 1H), 1.67 – 1.55 (m, 5H), 1.48 – 1.21 (m, 22H), 1.19 – 1.03 (m, 39H), 0.81 – 0.62 (m, 18H) ppm.

¹³C NMR (126 MHz, C_6D_6) δ 167.1, 159.7, 137.3, 136.6, 136.5, 133.8, 131.6, 129.3, 124.7, 116.6, 114.1, 82.1, 76.8, 75.1, 72.8, 71.2, 70.3, 54.8, 43.8, 43.4, 43.0, 38.7, 38.3, 34.9, 34.7, 32.4, 31.8, 31.5, 30.5, 30.4, 30.2, 30.1, 30.0, 27.5, 26.8, 25.4, 21.3, 18.7, 16.7, 16.6, 11.2, 8.1, 7.5, 7.4, 7.3, 6.4, 6.3, 5.9, 5.6, 5.5 ppm.

ESI ($\text{C}_{62}\text{H}_{116}\text{O}_7\text{Si}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]) berechnet: 1079.7927, gefunden: 1079.7926.

R_f (PE:EE – 9:1) 0.78.

Macrolacton **200**

Zu einer Lösung von TES-geschütztem Alkohol **199** (267.6 mg, 253 μ mol) in Toluol (10 mL) wird Grubbs-Hoveyda II Katalysator (89 mg, 142 μ mol) und Grelas Katalysator (95 mg, 142 μ mol) gegeben. Die Suspension wird 72 Stunden bei 120 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 95:5) wird Macrolacton **200** (32.7 mg) erhalten.

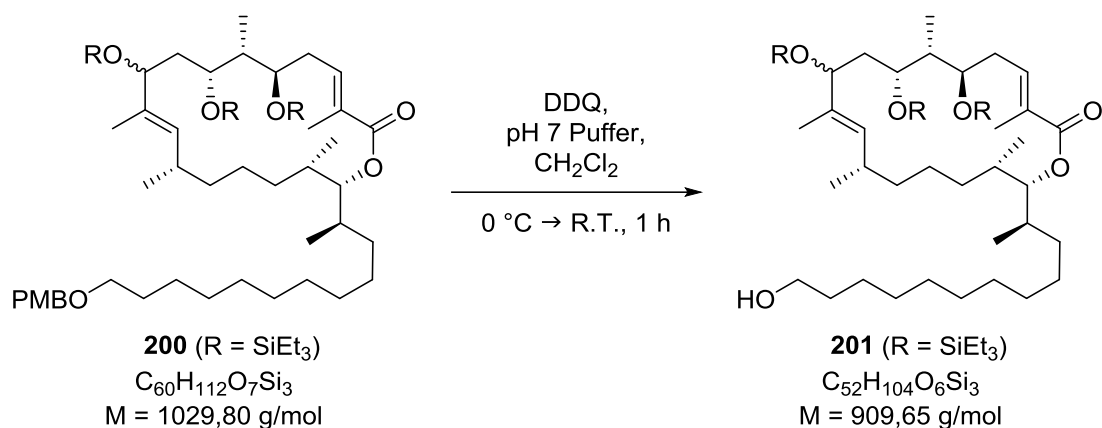
¹H NMR (500 MHz, C₆D₆) δ 7.30 – 7.24 (m, 2H), 6.85 – 6.81 (m, 2H), 6.28 – 6.18 (m, 1H), 5.08 – 5.03 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.27 – 4.17 (m, 2H), 3.43 – 3.34 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 2.23 – 2.11 (m, 1H), 2.09 – 2.00 (m, 1H), 1.94 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.92 – 1.83 (m, 4H), 1.69 – 1.62 (m, 2H), 1.60 – 1.52 (m, 3H), 1.46 – 1.38 (m, 4H), 1.37 – 1.25 (m, 20H), 1.14 – 1.06 (m, 39H), 0.84 – 0.72 (m, 18H) ppm.

¹³C NMR (126 MHz, C₆D₆) δ 167.1, 159.7, 137.4, 135.0, 133.5, 131.7, 114.1, 82.1, 77.1, 76.4, 72.8, 70.3, 69.8, 54.8, 44.1, 43.3, 38.2, 34.8, 32.4, 31.6, 30.4, 30.1, 30.0, 27.5, 26.8, 25.4, 22.3, 21.3, 20.9, 18.7, 17.7, 16.8, 14.1, 11.4, 9.6, 7.5, 7.4, 6.3, 6.2, 5.5 ppm.

ESI (C₆₀H₁₁₂O₇Si₃Na [M+Na⁺]) berechnet: 1051.7614, gefunden: 1051.7610.

R_f (PE:EE – 9:1) 0.78.

17.4.5 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 14

Alkohol **201**

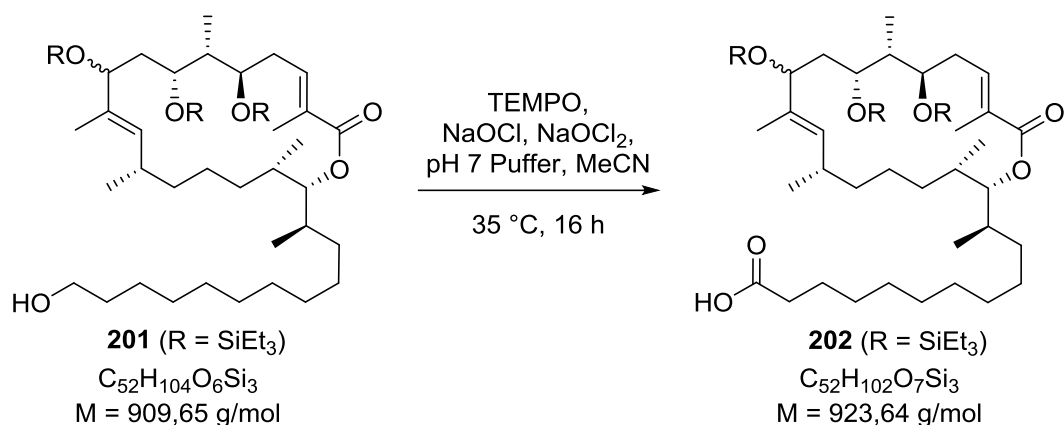
Zu einer Lösung von Macrolacton **200** (32.7 mg) in Dichlormethan (600 μL) und Natriumphosphat Puffer (pH 7.0, 150 μL) wird bei 0 $^{\circ}\text{C}$ 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (17.6 mg, 76 μmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung von 0 $^{\circ}\text{C}$ auf Raumtemperatur (21 $^{\circ}\text{C}$) erwärmt und eine zusätzliche Stunde gerührt. Durch die Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 mL) und Dichlormethan (10 mL) wird die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (30 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 4:1) wird Alkohol **201** (11.5 mg) erhalten.

¹H NMR (500 MHz, C₆D₆) δ 6.35 (dd, J = 7.6, 2.5 Hz, 1H), 5.20 – 5.14 (m, 1H), 4.47 – 4.40 (m, 1H), 4.39 – 4.28 (m, 2H), 3.48 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.22 – 2.16 (m, 1H), 2.08 – 1.99 (m, 1H), 2.06 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 2.03 – 1.96 (m, 4H), 1.69 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.42 – 1.37 (m, 4H), 1.35 – 1.21 (m, 23H), 1.27 – 1.16 (m, 39H), 0.87 (dd, J = 17.1, 7.9 Hz, 18H) ppm.

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 167.2, 137.3, 134.8, 133.5, 124.7, 82.1, 76.9, 76.5, 69.7, 62.8, 44.1, 43.3, 38.3, 34.9, 34.8, 34.7, 33.3, 32.4, 31.8, 31.6, 30.4, 30.1, 29.9, 27.5, 26.2, 25.4, 21.3, 18.7, 17.7, 16.7, 16.6, 11.4, 9.5, 7.6, 7.5, 7.4, 7.3, 6.7, 6.3, 6.2 ppm.

ESI (C₅₂H₁₀₄O₆Si₃Na [M+Na⁺]) berechnet: 931.7038, gefunden: 931.7028.

R_f (PE:EE – 9:1) 0.31.

Carbonsäure **202**

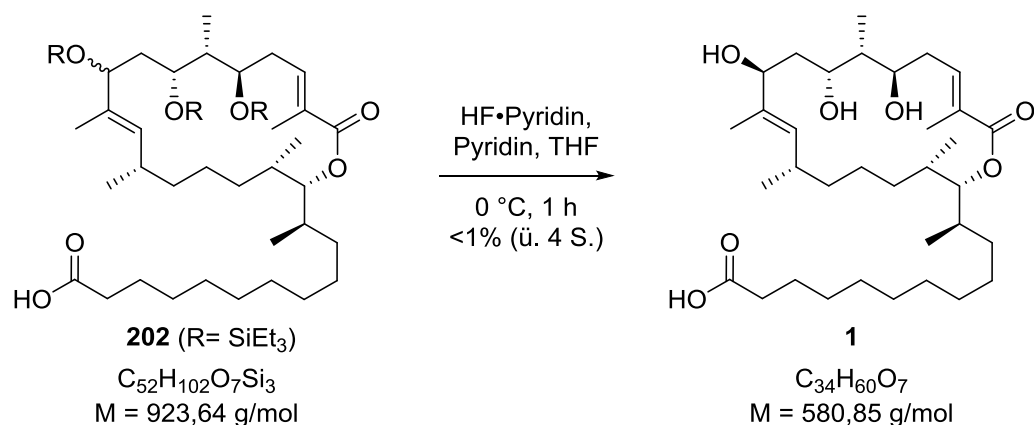
Zu einer Lösung von Alkohol **201** (11.5 mg) in Acetonitril (600 μ L) und Natriumphosphat Puffer (pH 7, 400 μ L) wird bei 35 °C 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy (1.0 mg, 6 μ mol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird ein paar Minuten gerührt. Anschließend werden eine Lösung von Natriumchlorid (3.5 mg, 31 μ mol) in Wasser (0.1 mL) und eine wässrige Natriumhypochlorit-Lösung (14%, 50 μ L) in Wasser (0.1 mL) gleichzeitig über 15 Minuten zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 16 Stunden bei 35 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur (22 °C) gekühlt und durch die Zugabe von Wasser (5 mL) und eine wässrige Natriumhydroxid-Lösung (2 M, 5 mL) wird die Reaktion beendet. Die Reaktionsmischung wird in eine wässrige Natriumsulfit-Lösung (0.5 M, 10 mL) gegeben. Es wird geprüft, dass der pH-Wert der wässrigen Phase basisch ist (pH 8). Die Mischung wird bei Raumtemperatur gerührt und es wird Methyl-*tert*-butylether (10 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird mit Wasser (2 x 15 mL) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE – 4:1) wird Carbonsäure **202** (7.2 mg) erhalten.

¹H NMR (500 MHz, C₆D₆) δ 5.10 – 5.04 (m, 1H), 4.35 – 4.27 (m, 1H), 4.26 – 4.17 (m, 1H), 2.08 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 1.95 (s, 3H), 1.93 – 1.86 (m, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.67 – 1.54 (m, 7H), 1.53 – 1.41 (m, 4H), 1.36 – 1.05 (m, 56H), 0.81 – 0.70 (m, 18H) ppm.

¹³C NMR (126 MHz, C₆D₆) δ 178.4, 167.2, 137.4, 134.8, 133.6, 124.8, 82.1, 76.9, 76.5, 69.8, 44.1, 43.3, 38.2, 34.7, 33.9, 32.4, 31.6, 30.2, 30.0, 29.8, 29.6, 29.3, 27.4, 25.4, 25.0, 23.1, 21.3, 18.7, 17.7, 16.7, 11.4, 9.5, 7.6, 7.5, 7.4, 7.3, 6.3, 6.2, 5.5 ppm.

ESI (C₅₂H₁₀₂O₇Si₃Na [M+Na⁺]) berechnet: 945.6831, gefunden: 945.6834.

R_f (PE:EE – 9:1) 0.20.

Sorangiolid A (**1**)

Zu einer Lösung von Carbonsäure **202** (7.2 mg, 8 μmol) in Tetrahydrofuran (600 μL) und Pyridin (600 μL) bei 0 $^\circ\text{C}$ wird Hydrogenfluorid-Pyridin-Komplex (400 μL , 15 μmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird bei 0 $^\circ\text{C}$ eine Stunde gerührt. Durch die Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) wird die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumphosphat Puffer (pH 7, 5 mL), Salzsäure-Lösung (2 M, 5 mL) und Wasser (5 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer (CH₂Cl₂:MeOH – 15:1) und HPLC-MS Reinigung (NUCLEOSIL® 100-5 C18 5 μm particles 100 Å pores 15%C endcapped 720014, MeCN:MeCN/H₂O+0.1% HCOOH – 60:40) wird Sorangiolid A (**1**) (0.05 mg, 0.0001 μmol , <1%) erhalten.

¹H NMR (850 MHz, MeOD) δ 7.02 (ddd, $J = 8.8, 5.7, 1.3$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.68 (dd, $J = 8.2, 4.5$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 8.8, 3.8$ Hz, 1H), 3.96 (ddd, $J = 10.2, 2.2, 1.8$ Hz, 1H), 3.79 (td, $J = 6.5, 3.3$ Hz, 1H), 2.59, ddd ($J = 15.4, 9.0, 3.1$ Hz, 1H), 2.48 (dd, $J = 13.7, 7.3$ Hz, 1H), 2.37 (ddd, $J = 9.2, 6.4, 3.5$ Hz, 1H), 2.21 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.93 – 1.90 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.82 – 1.75 (m, 1H), 1.65 (ddd, $J = 13.7, 9.8, 3.7$ Hz, 1H), 1.60 (d, $J = 1.0$ Hz, 3 H), 1.44 (dd, $J = 14.0, 6.9$ Hz, 1H), 1.34 – 1.25 (m, 21 H), 0.97 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.79 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm.

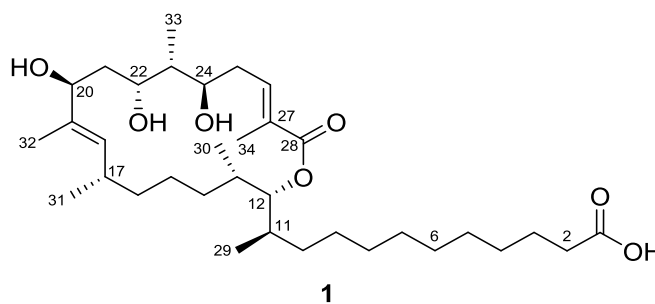
¹³C NMR (126 MHz, MeOD) δ 177.5, 169.6, 139.9, 136.8, 134.0, 129.5, 83.7, 77.9, 72.8, 69.6, 43.6, 42.7, 39.9, 35.5, 35.4, 34.8, 34.2, 33.2, 33.0, 31.4, 30.6, 30.7, 30.5, 30.4, 30.2, 27.8, 26.1, 25.7, 22.1, 17.2, 16.4, 12.9, 11.0, 10.2 ppm.

ESI (C₃₄H₆₀O₇Na [M+Na⁺]) berechnet: 603.4237, gefunden: 603.4240.

R_f (DCM:MeOH – 10:1) 0.67.

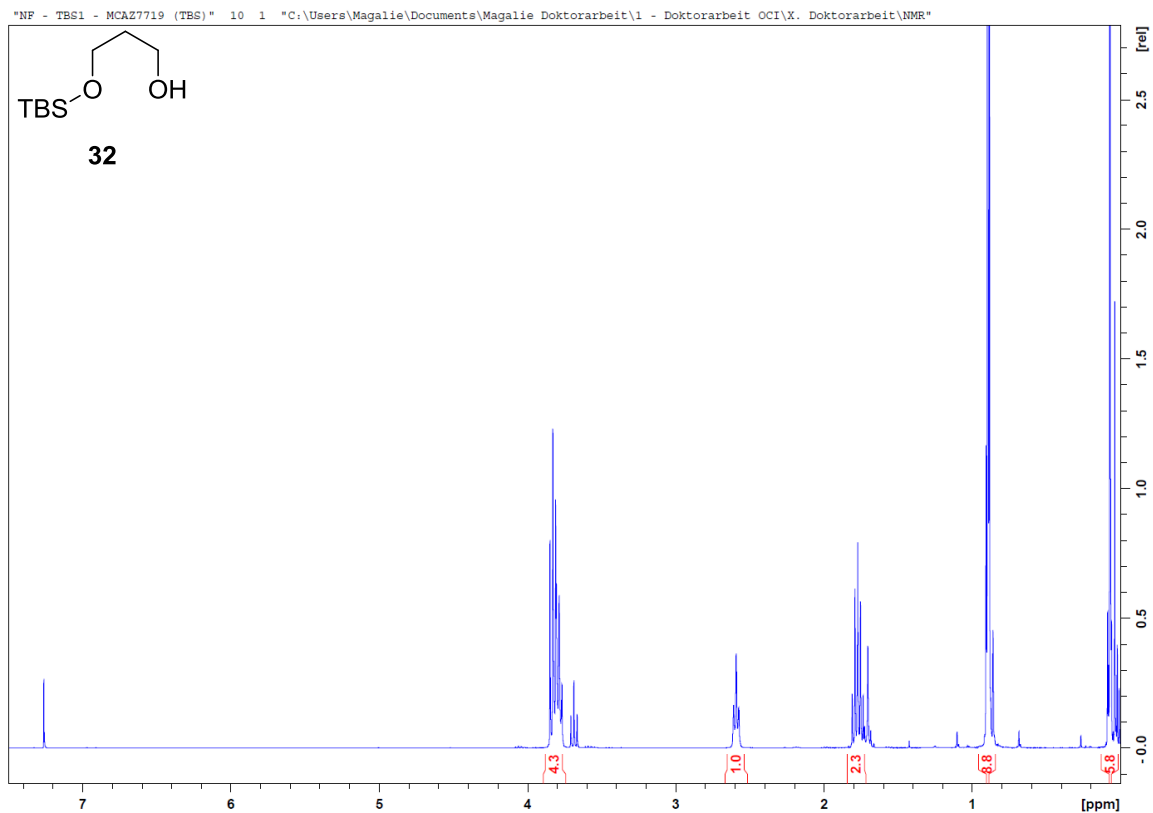
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[16]

	Autentisches Sorangiolid A		Synthetisiertes Sorangiolid A	
	δ_C	δ_H	δ_C	δ_H
1	177.57	-	177.5	-
2	34.95	2.31, t (7.4)	34.8	2.21, t (6.9)
3	26.05	1.62, m	26.1	1.60 – 1.57, m
4	30.19	1.35, m	30.2	1.34 – 1.25, m
5	30.50	1.30, m	30.6	1.34 – 1.25, m
6	30.47	1.30, m	30.5	1.34 – 1.25, m
7	30.36	1.34, m	30.4	1.34 – 1.25, m
8	30.87	1.28, m	30.7	1.34 – 1.25, m
9	27.73	1.43, m; 1.21, m	27.8	1.34 – 1.25, m
10	33.13	1.43, m; 1.10, m	33.2	1.34 – 1.25, m
11	35.47	1.82, m	35.5	1.82 – 1.75, m
12	83.62	4.72, dd (8.3, 4.4)	83.7	4.68, dd (8.2, 4.5)
13	35.40	1.96, m	35.4	1.93 – 1.90, m
14	31.65	1.37, m	31.4	1.34 – 1.25, m
15	25.66	1.36, m; 1.16, m	25.7	1.34 – 1.25, m
16	39.77	1.39, m; 1.21, m	39.9	1.34 – 1.25, m
17	33.04	2.42, m	33.0	2.37, ddd (9.2, 6.4, 3.5)
18	134.56	5.15, dd (0.9, 9.4)	134.0	5.11, d (9.6)
19	136.80	-	136.8	-
20	78.13	4.23, dd (3.9, 8.8)	77.9	4.19, dd (8.8, 3.8)
21	42.54	1.70, ddd (3.9, 9.7, 14.0)	42.7	1.65, ddd (13.7, 9.8, 3.7)
21'	42.54	1.48, ddd (1.9, 8.8, 14.0)	42.7	1.44, dd (14.0, 6.9)
22	69.77	4.00, ddd (1.9, 2.9, 9.7)	69.6	3.96 ddd (10.2, 2.2, 1.8)
23	43.37	1.31, m	43.6	1.34 – 1.25, m
24	73.20	3.83, ddd (3.2, 6.2, 7.1)	72.8	3.79, td (6.5, 3.3)
25	34.29	2.63, ddd (3.2, 9.0, 15.5)	34.2	2.59, ddd (15.4, 9.0, 3.1)
25'	34.29	2.52, dtq (15.5, 6.2, 1.2)	34.2	2.48, dd (13.7, 7.3)
26	139.79	7.06, qdd (1.5, 5.7, 8.8)	139.9	7.02, ddd (8.8, 5.7, 1.3)
27	129.66	-	129.5	-
28	169.57	-	169.6	-
29	16.59	0.93, d (6.8)	16.4	0.89, d (6.6)
30	17.34	0.83, d (6.9)	17.2	0.79, d (6.9)
31	22.02	1.01, d (6.6)	22.1	0.97, d (6.6)
32	10.97	1.64, d (1.4)	11.0	1.60, d (1.0)
33	10.36	0.91, d (7.0)	10.2	0.86, d (7.0)
34	12.98	1.89, s (br)	12.9	1.85, s

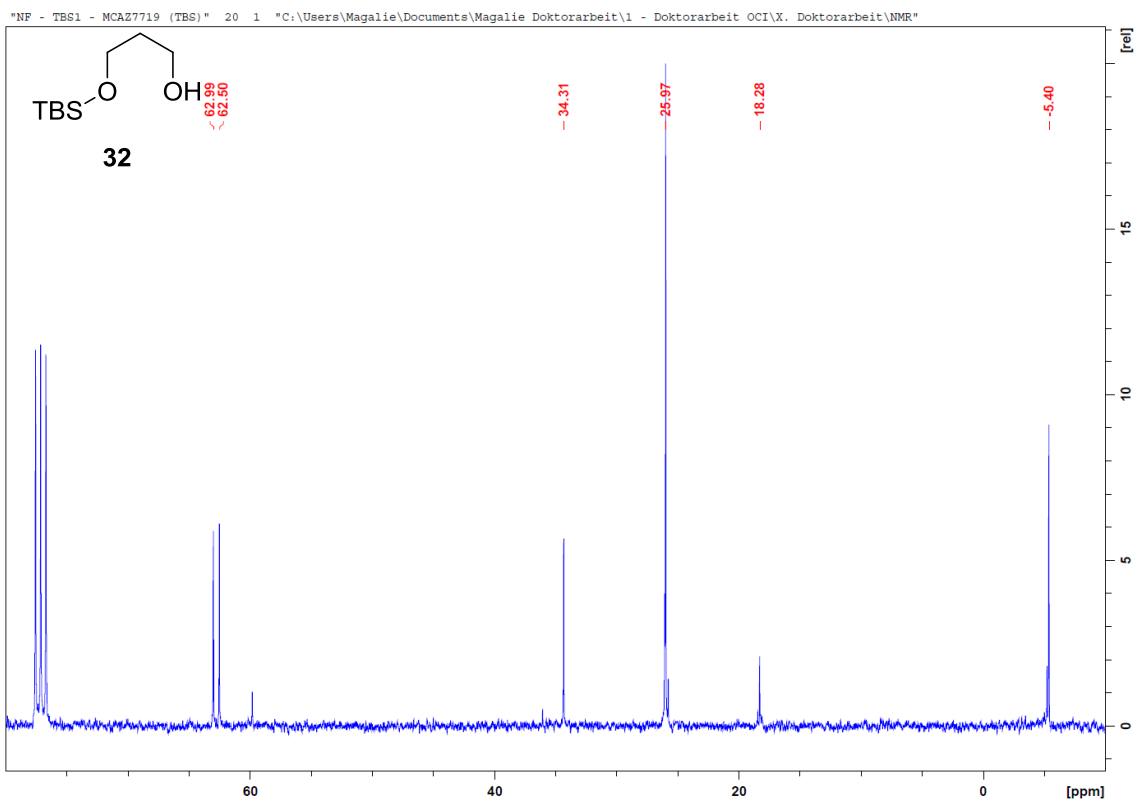


18 Anhang

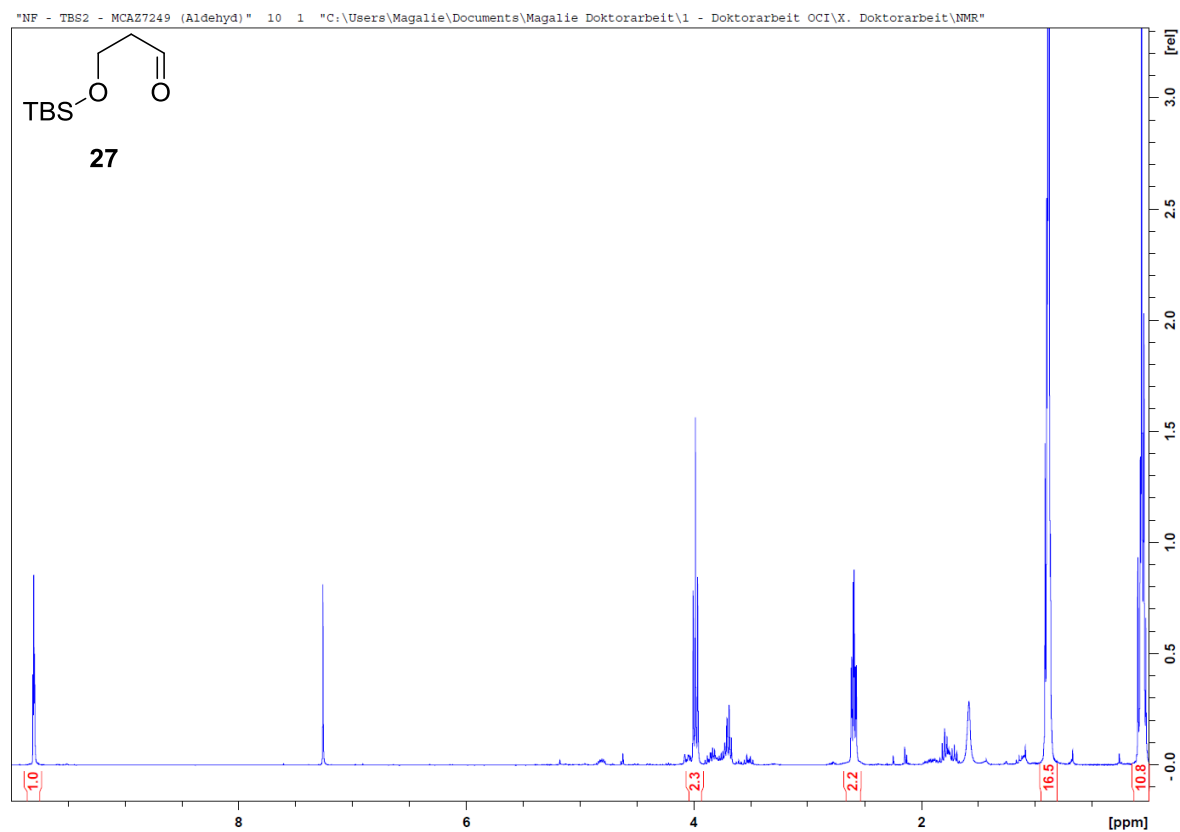
Alkohol **32** (¹H):



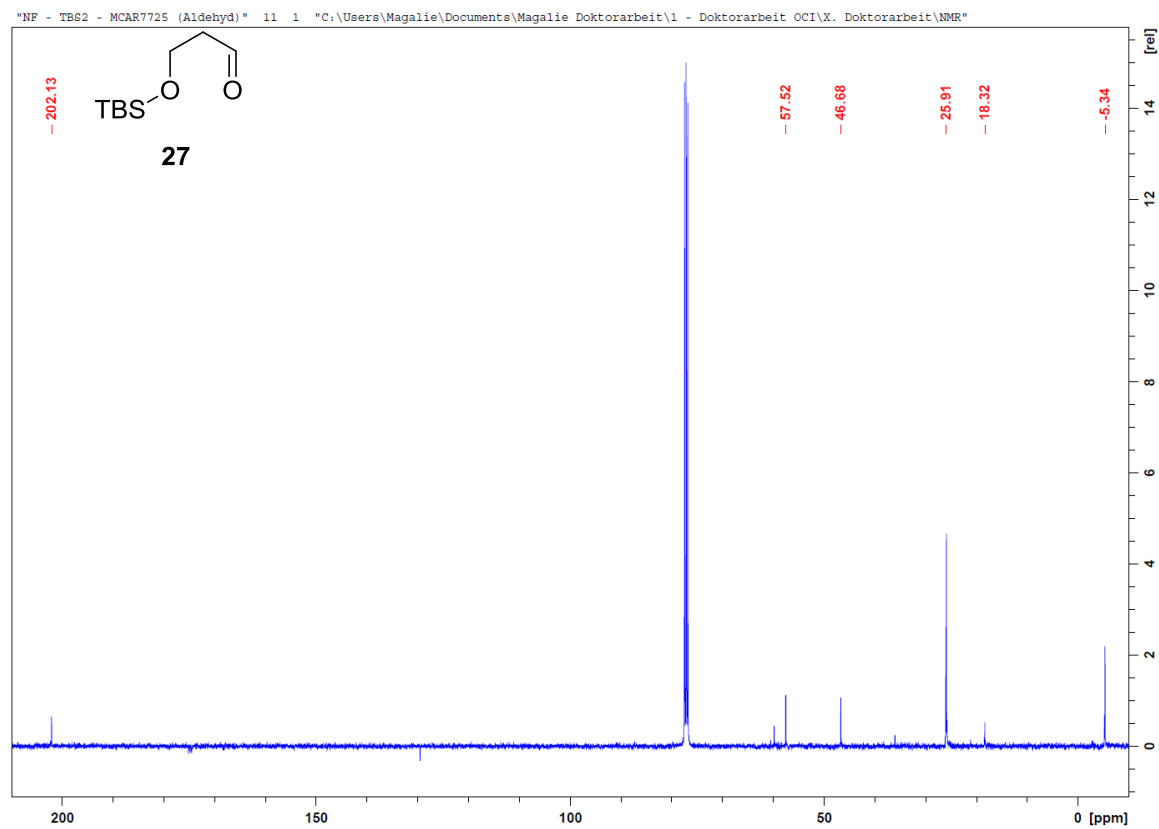
Alkohol **32** (¹³C):



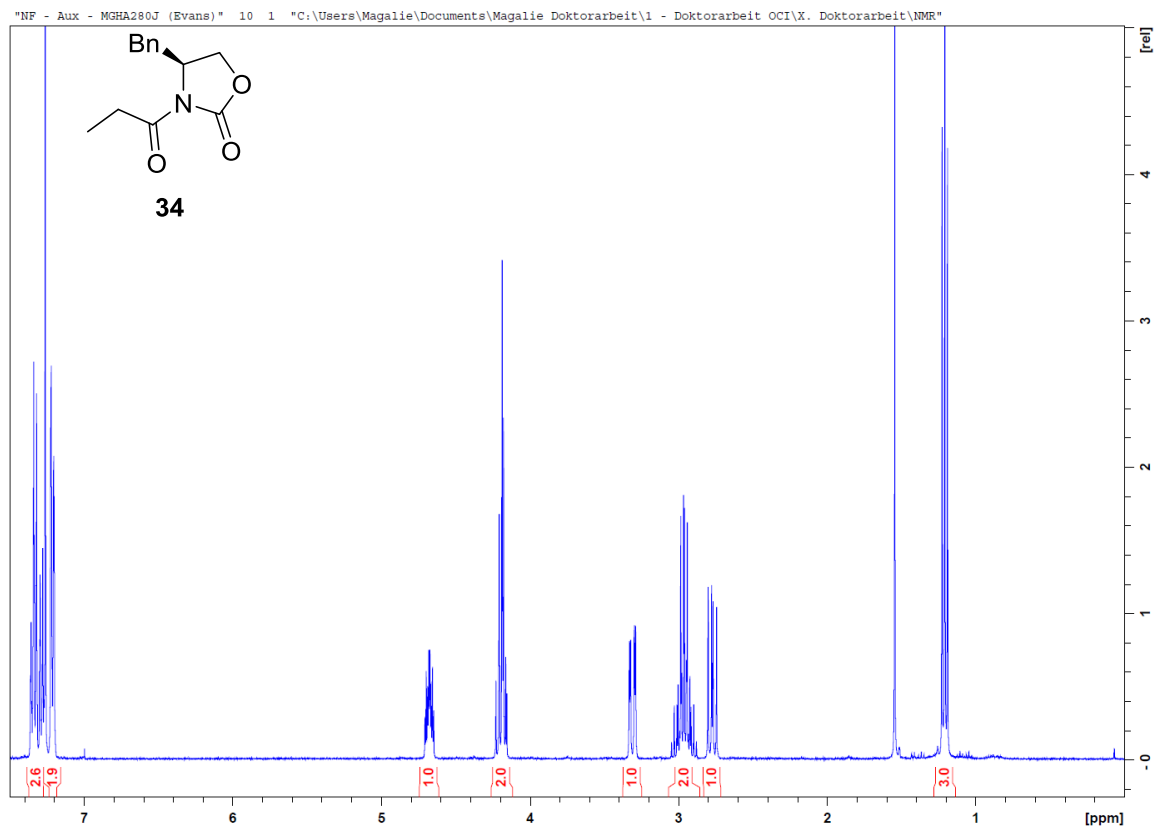
Aldehyd 27 (¹H):



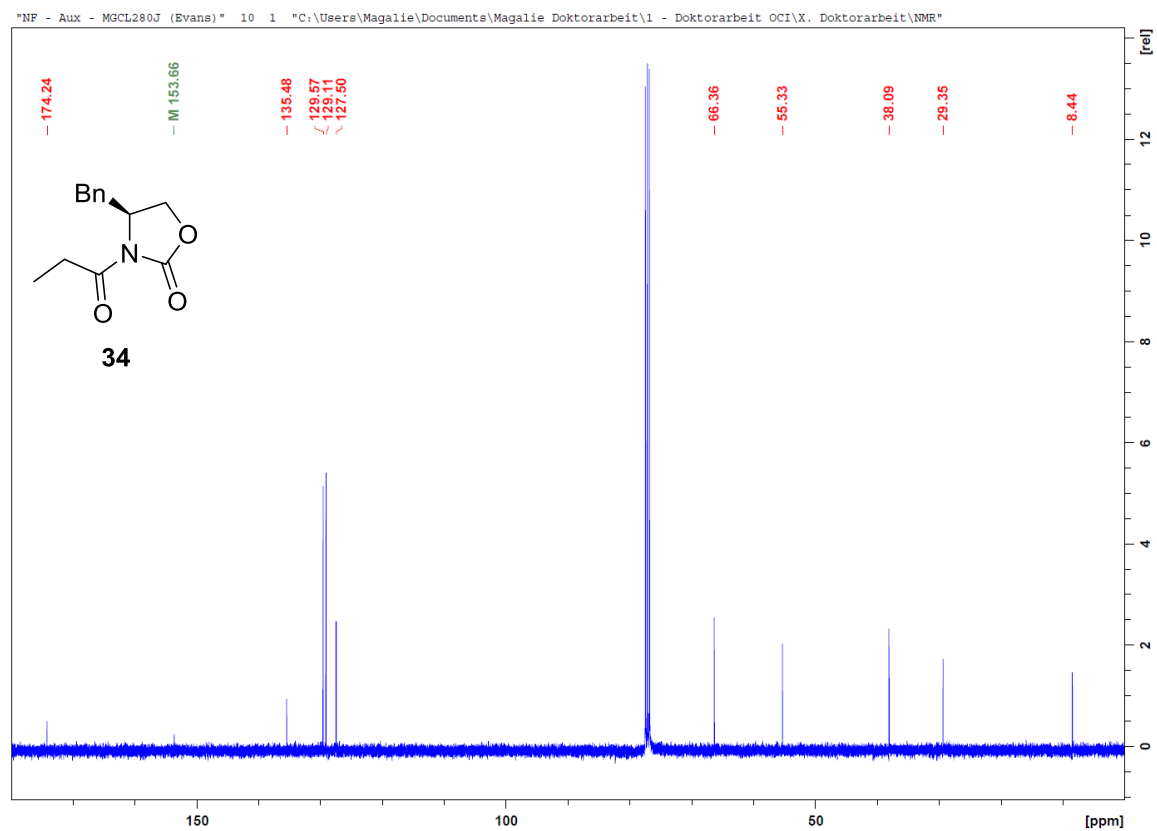
Aldehyd 27 (¹³C):



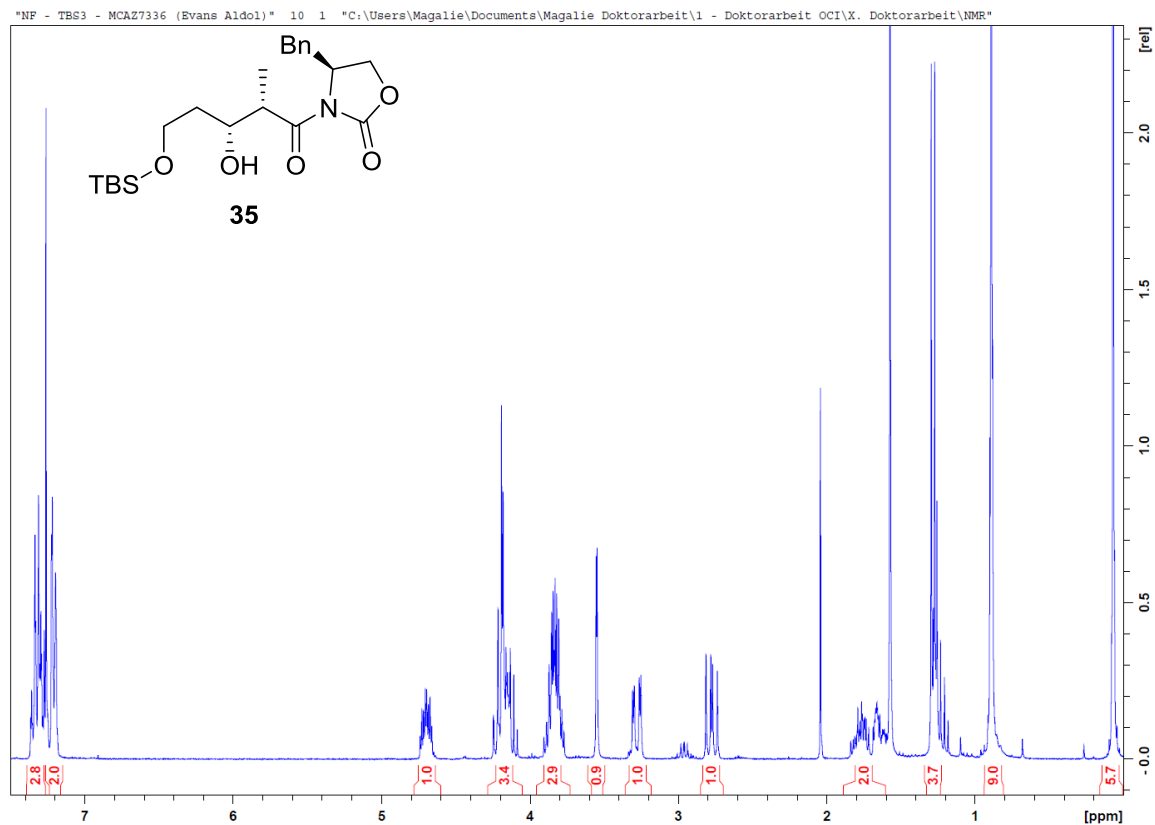
(S)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on (**34**) (¹H):



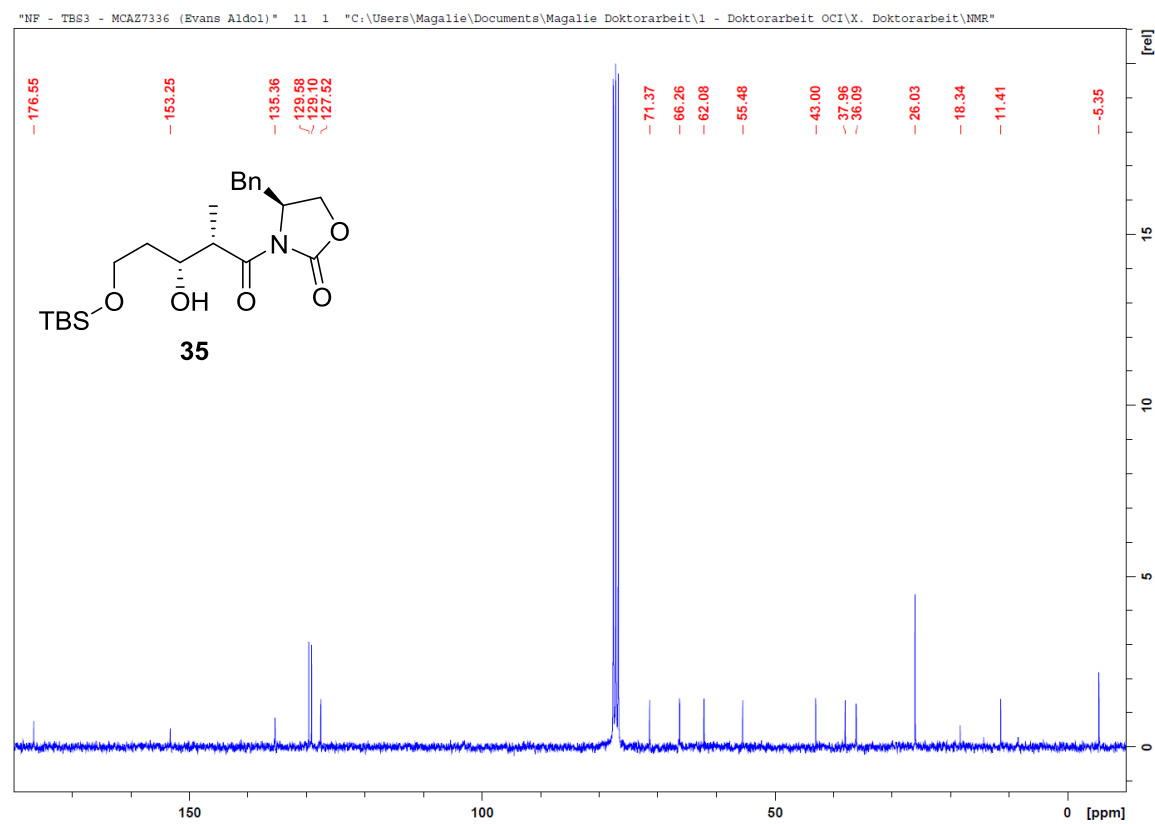
(S)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on (**34**) (¹³C):



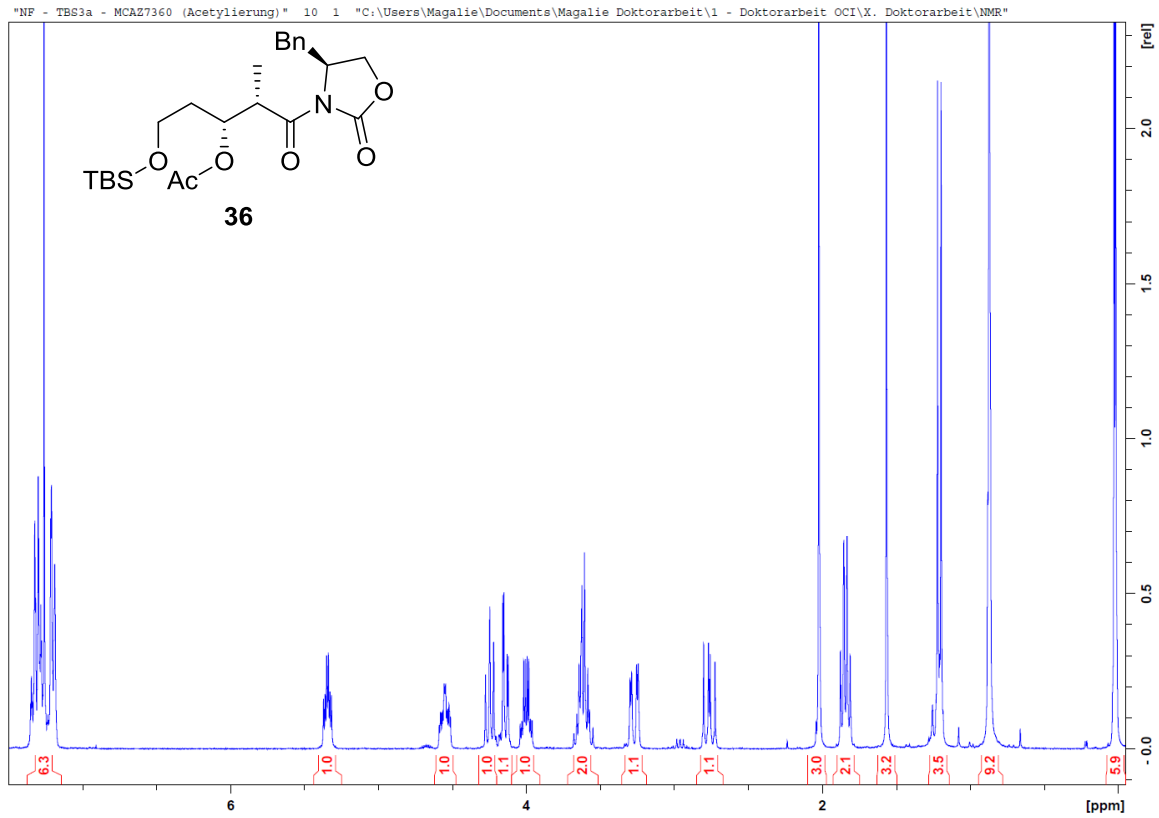
Aldolprodukt **35** (^1H):



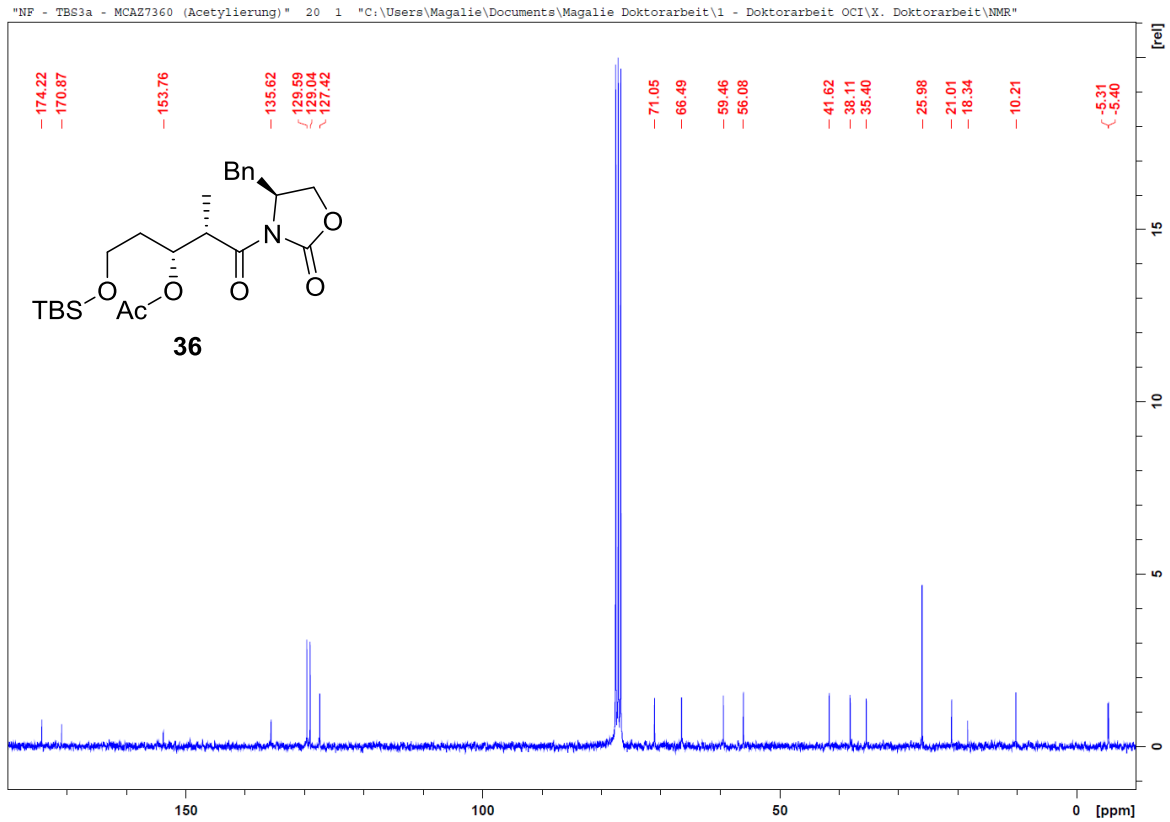
Aldolprodukt **35** (^{13}C):



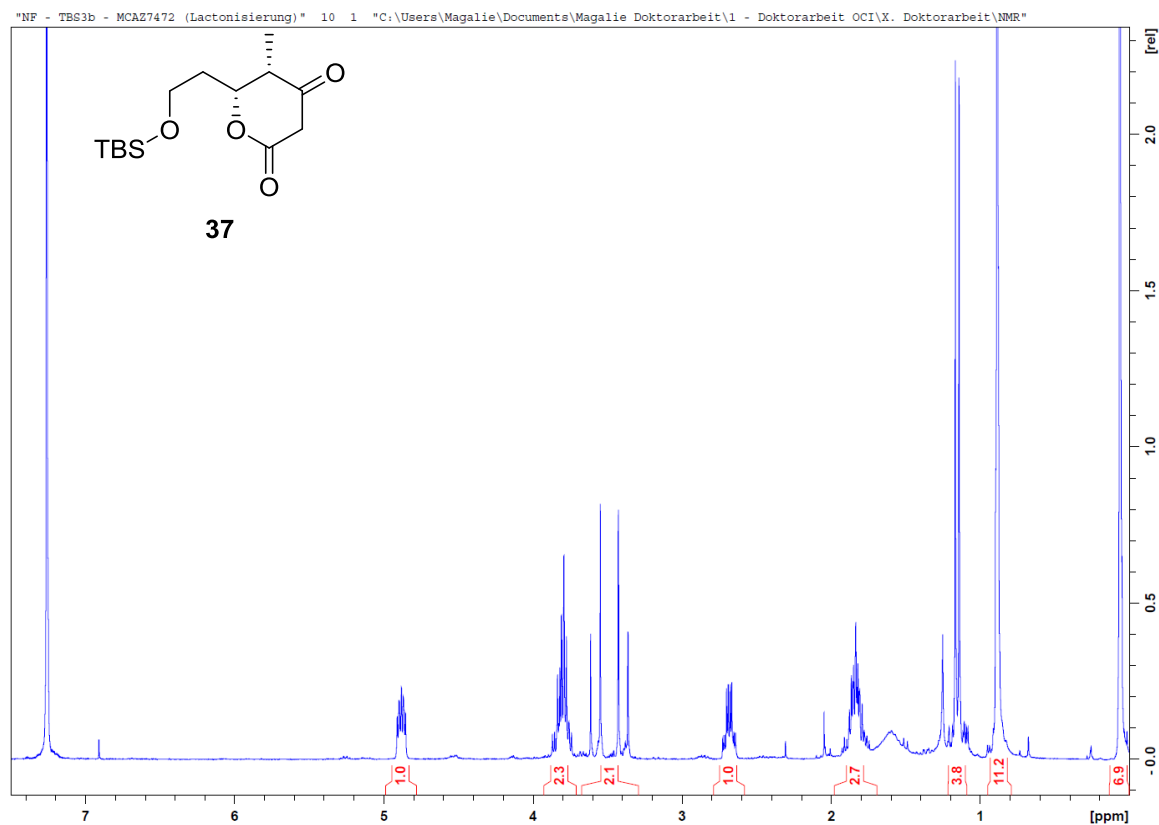
Acetat **36** (^1H):



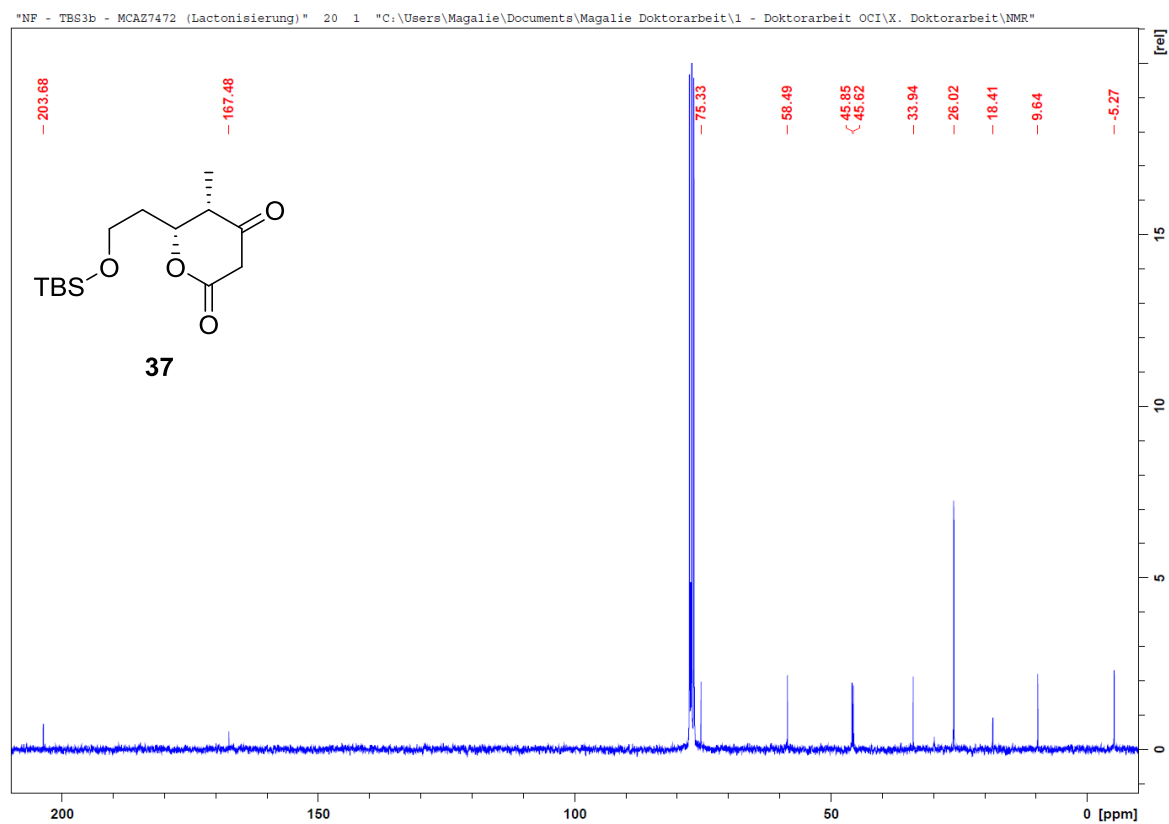
Acetat **36** (^{13}C):



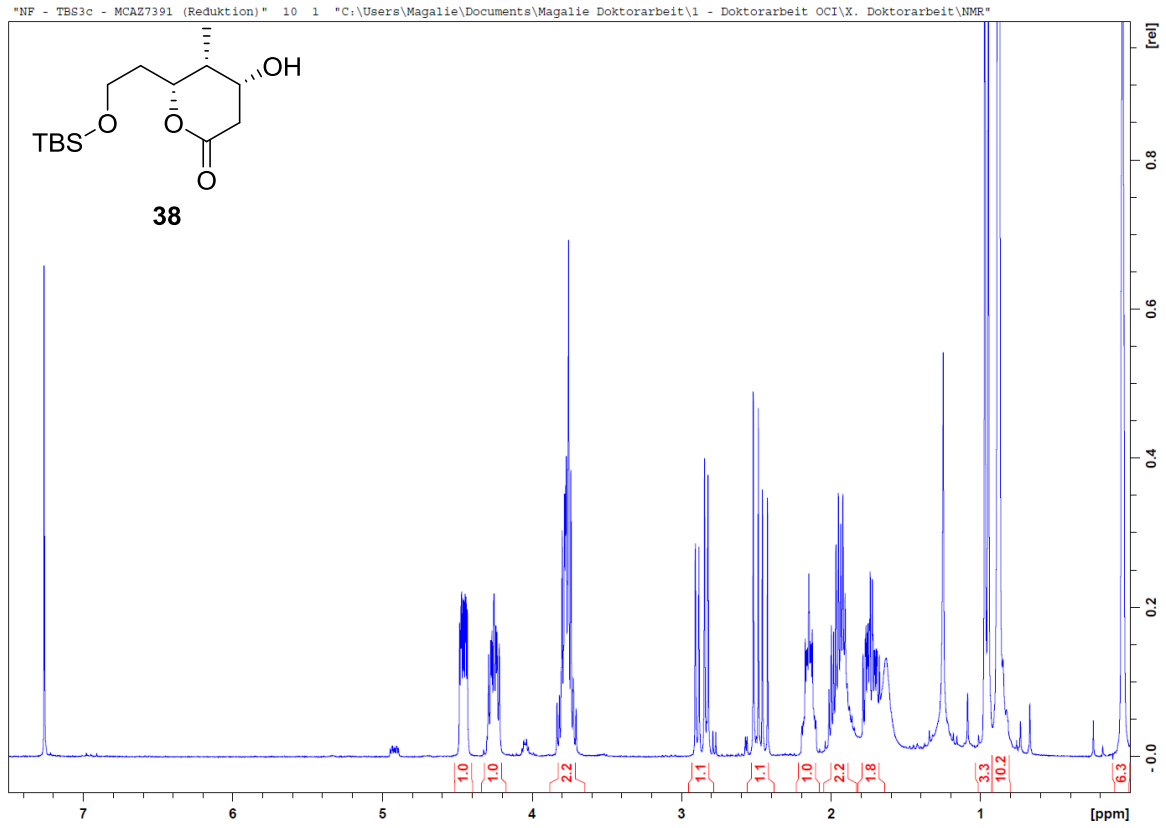
Lacton **37** (¹H):



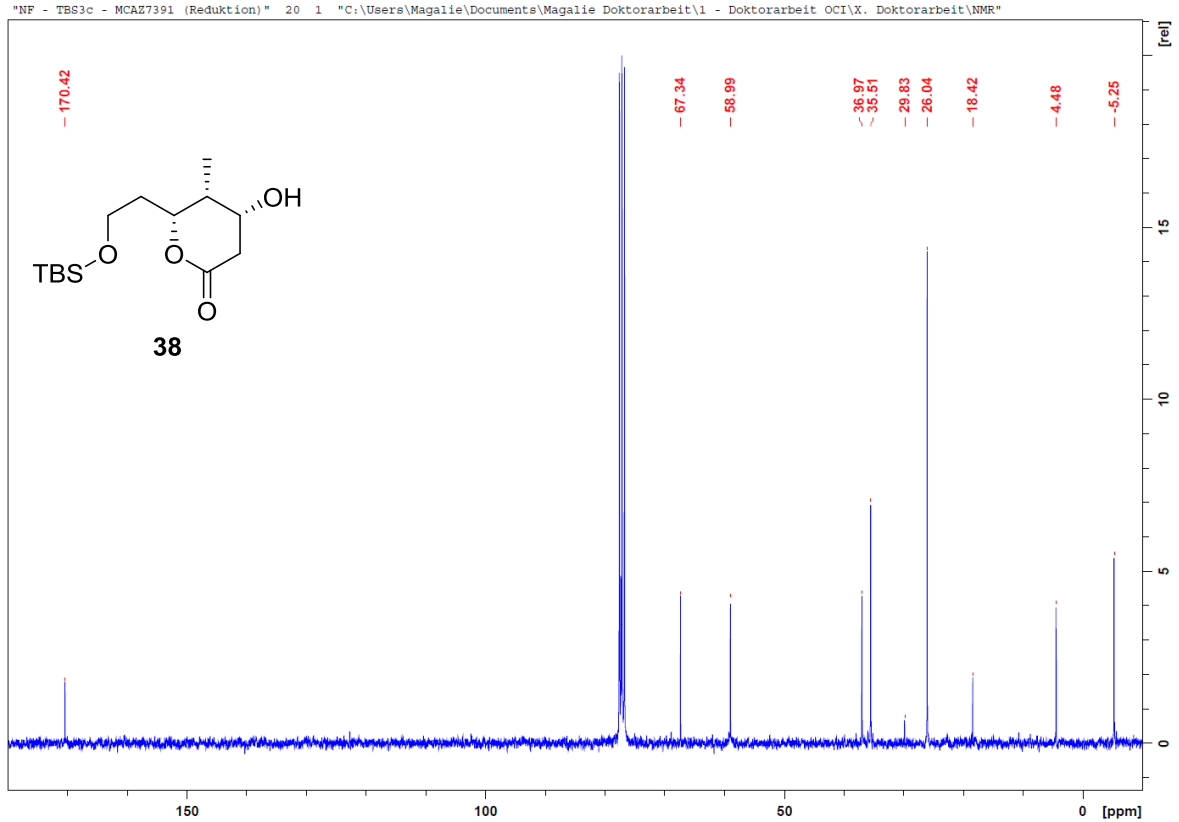
Lacton **37** (¹³C):



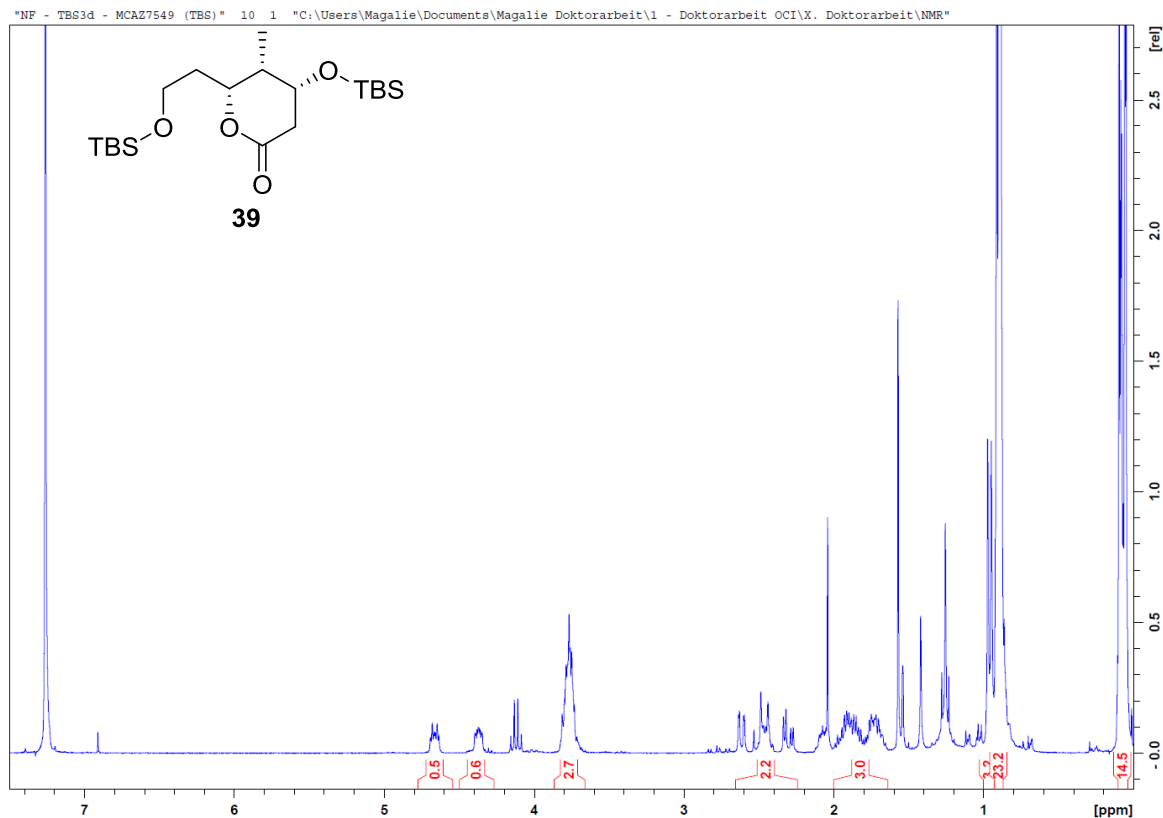
Alkohol **38** (¹H):



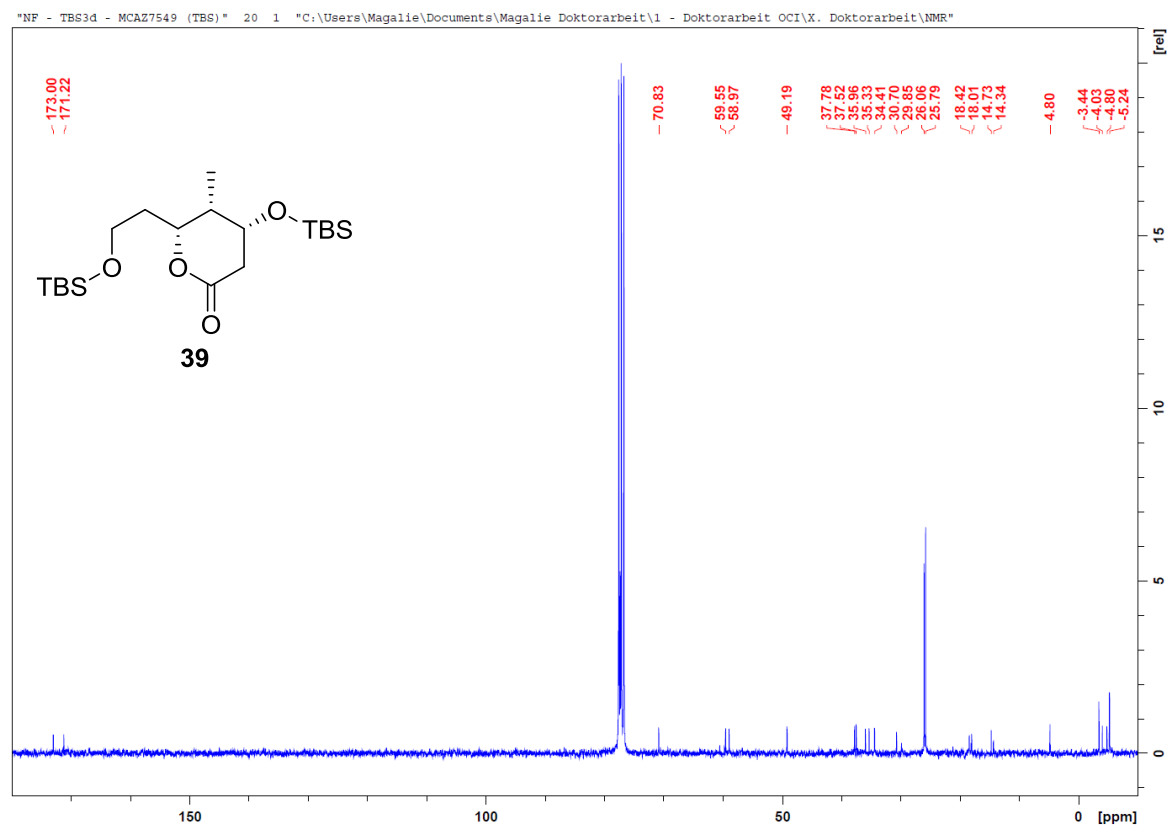
Alkohol **38** (¹³C):



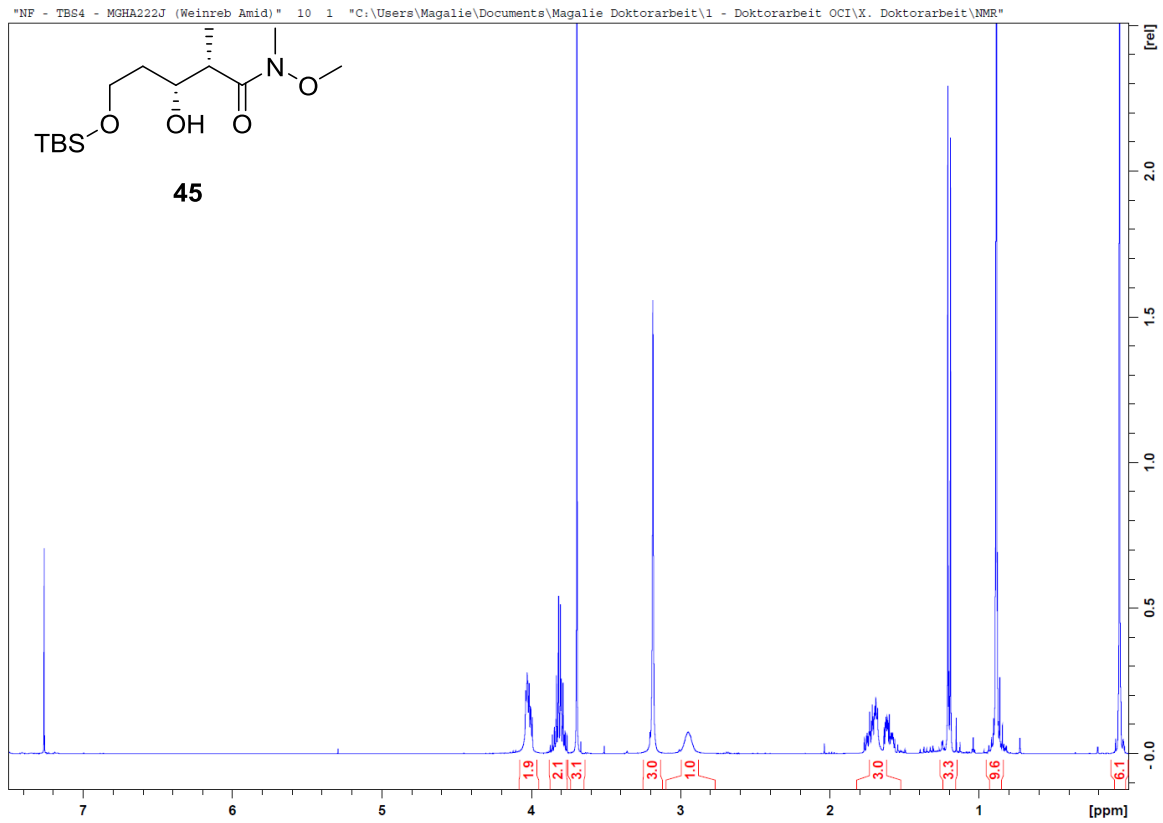
Lacton **39** (¹H):



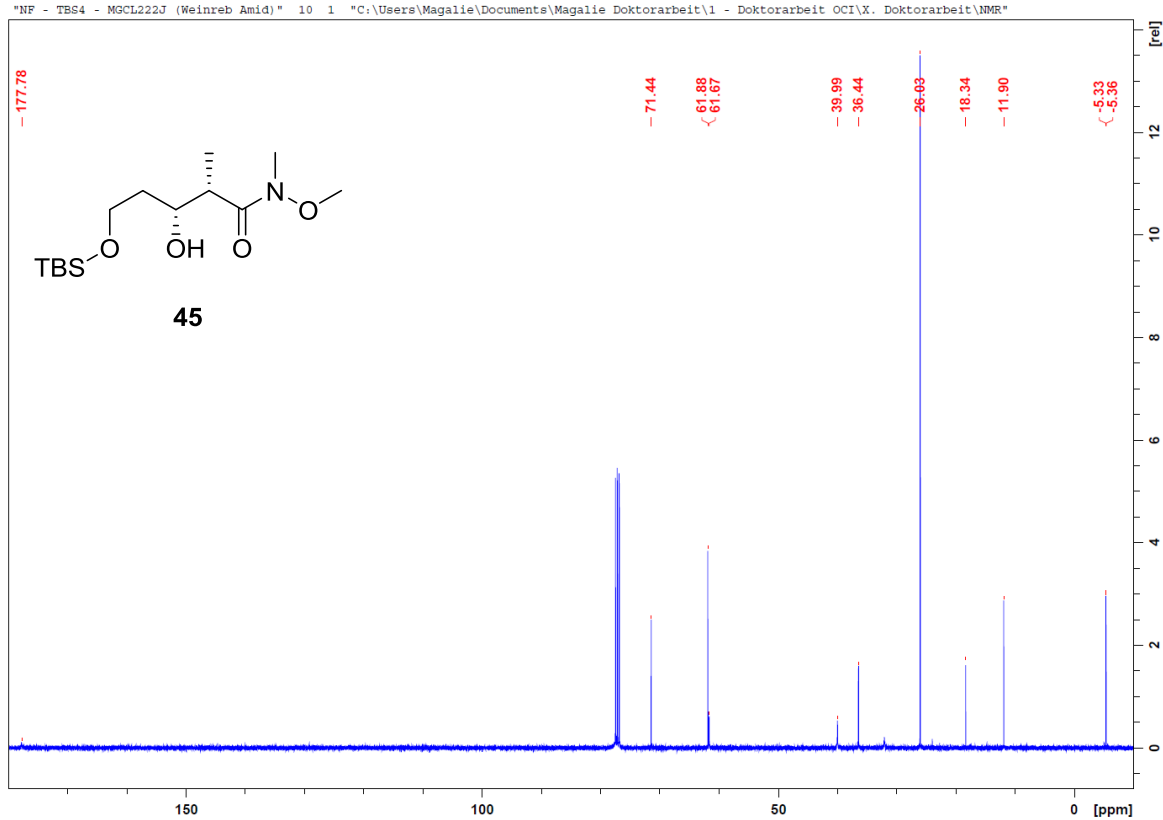
Lacton **39** (¹³C):



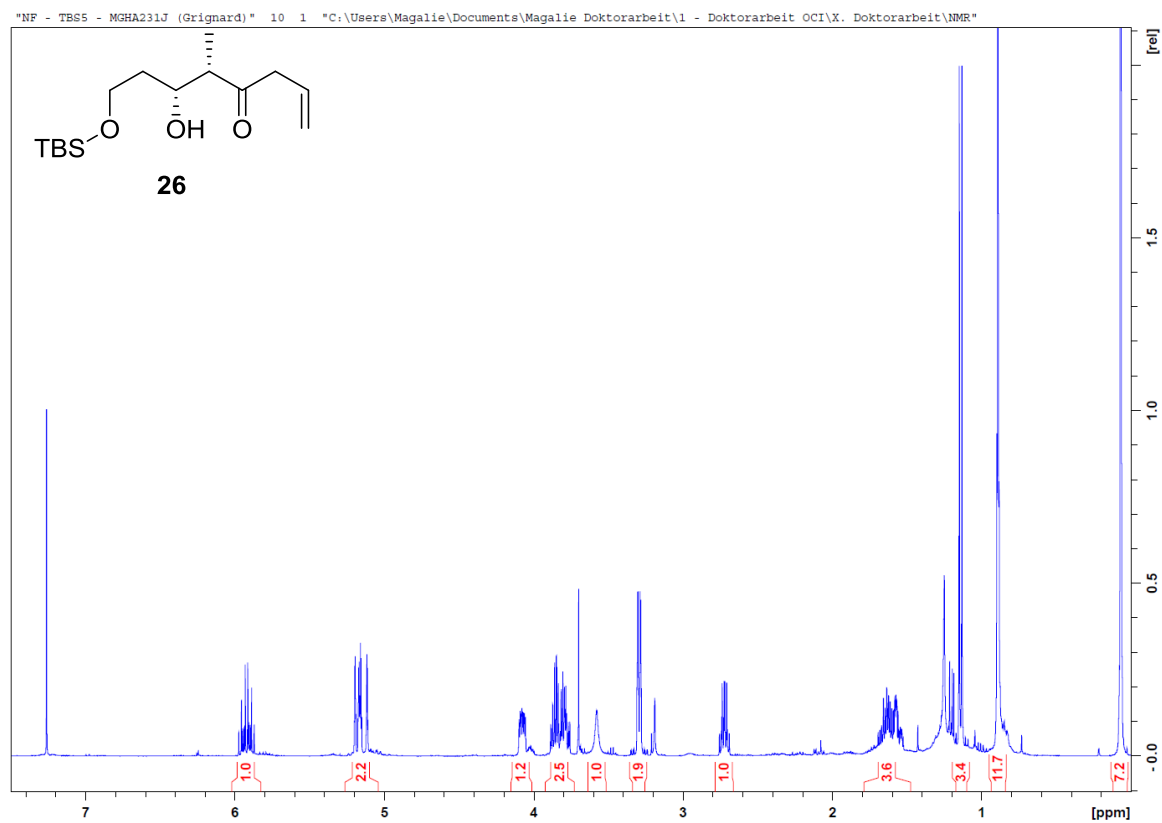
Weinreb-Amid **45** (^1H):



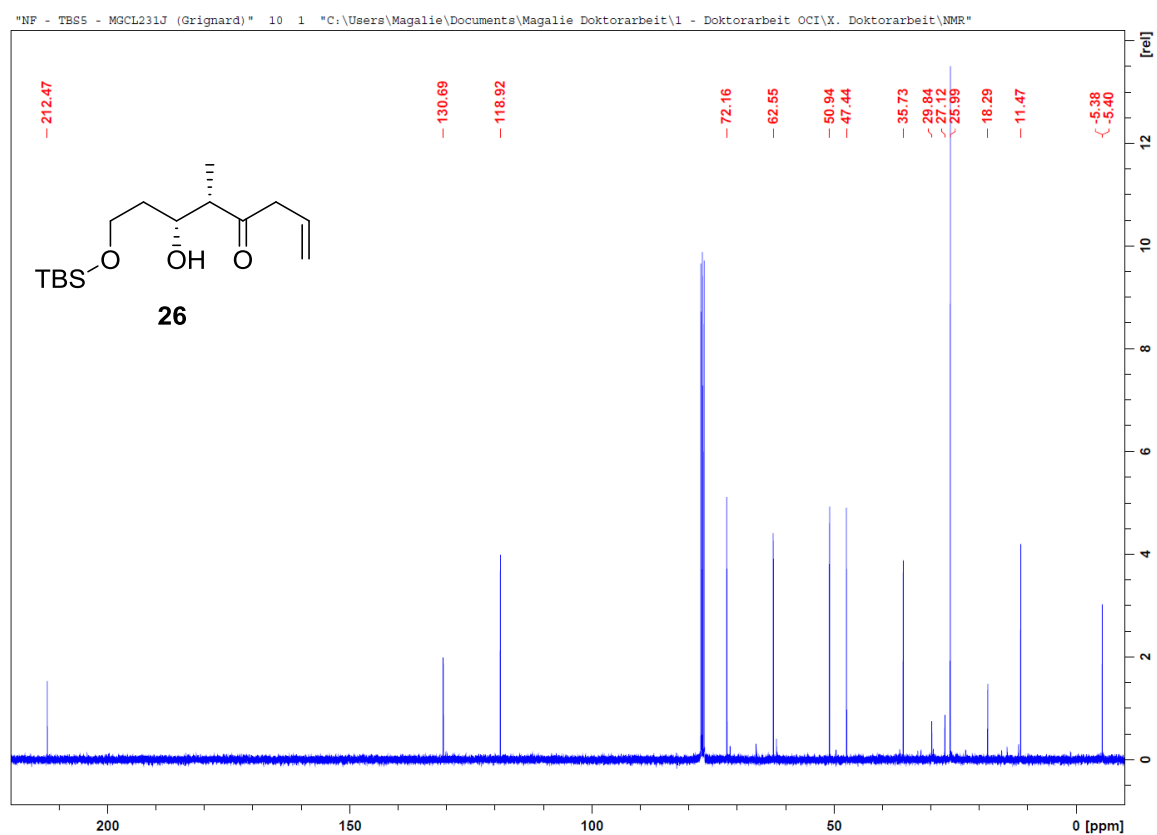
Weinreb-Amid **45** (^{13}C):



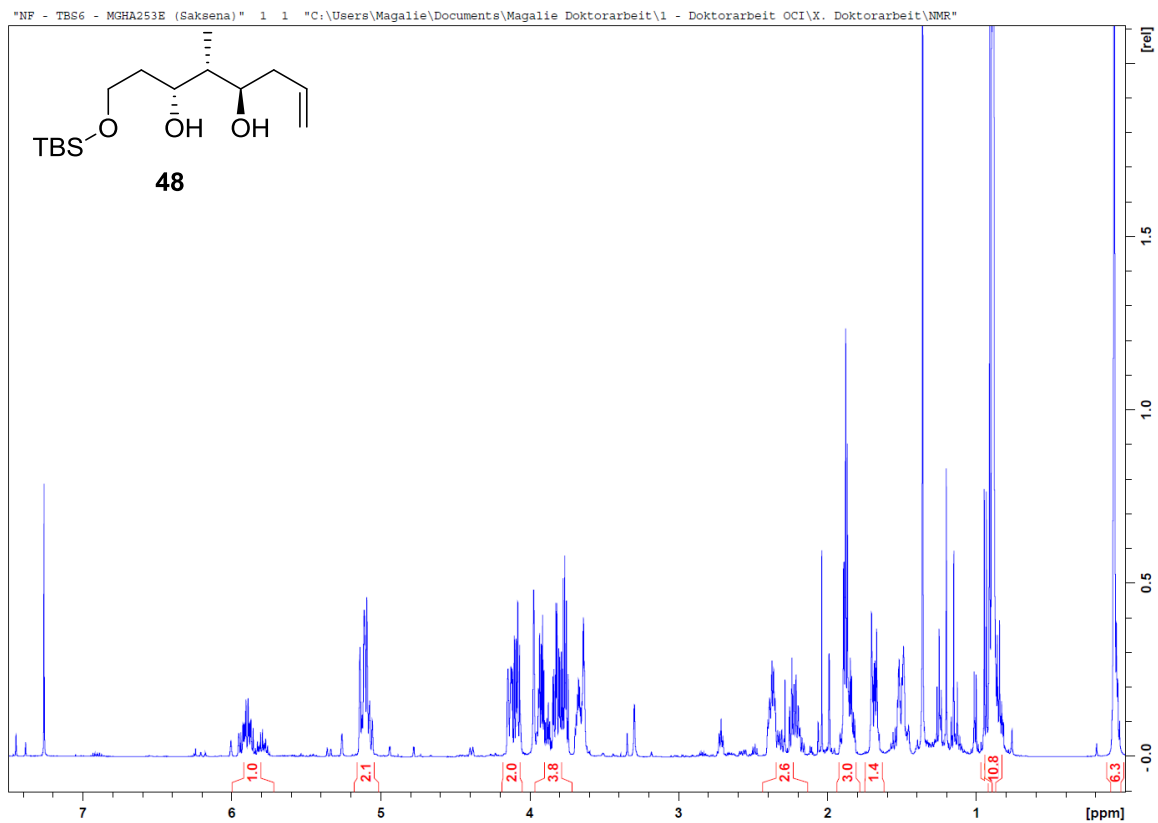
Keton **26** (^1H):



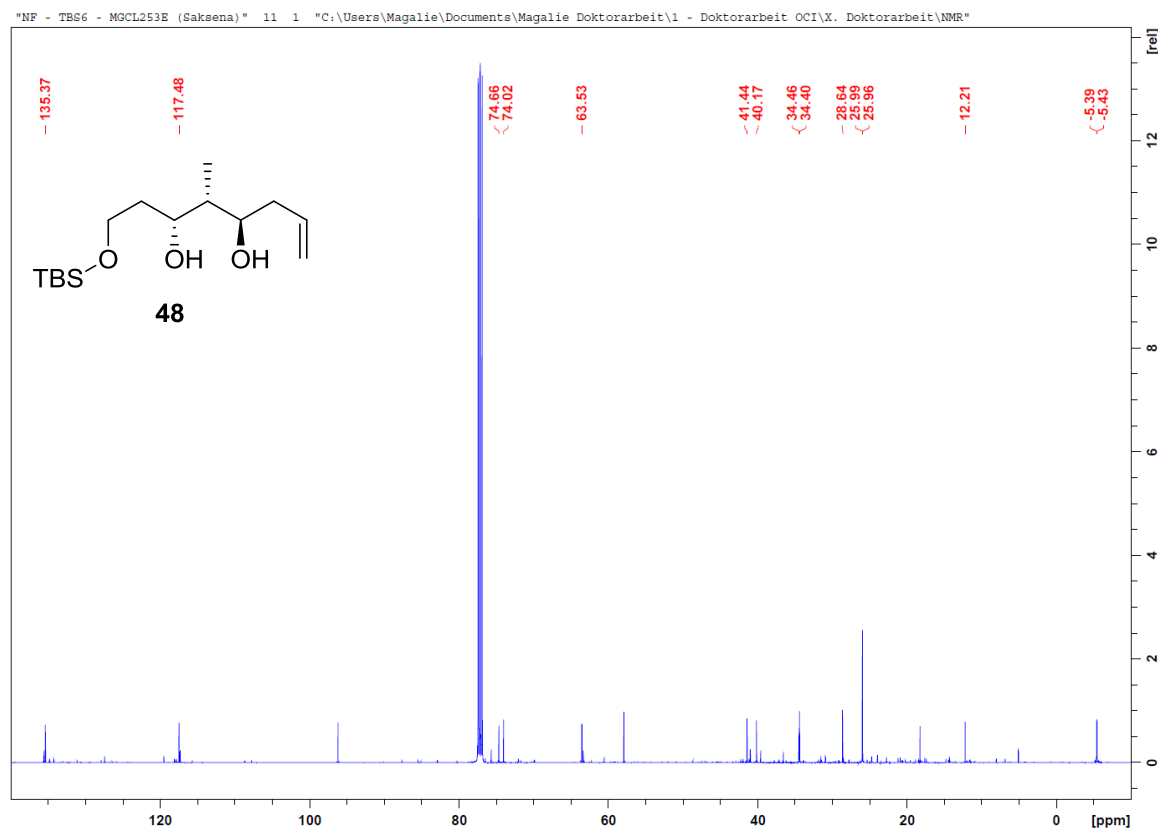
Keton **26** (^{13}C):



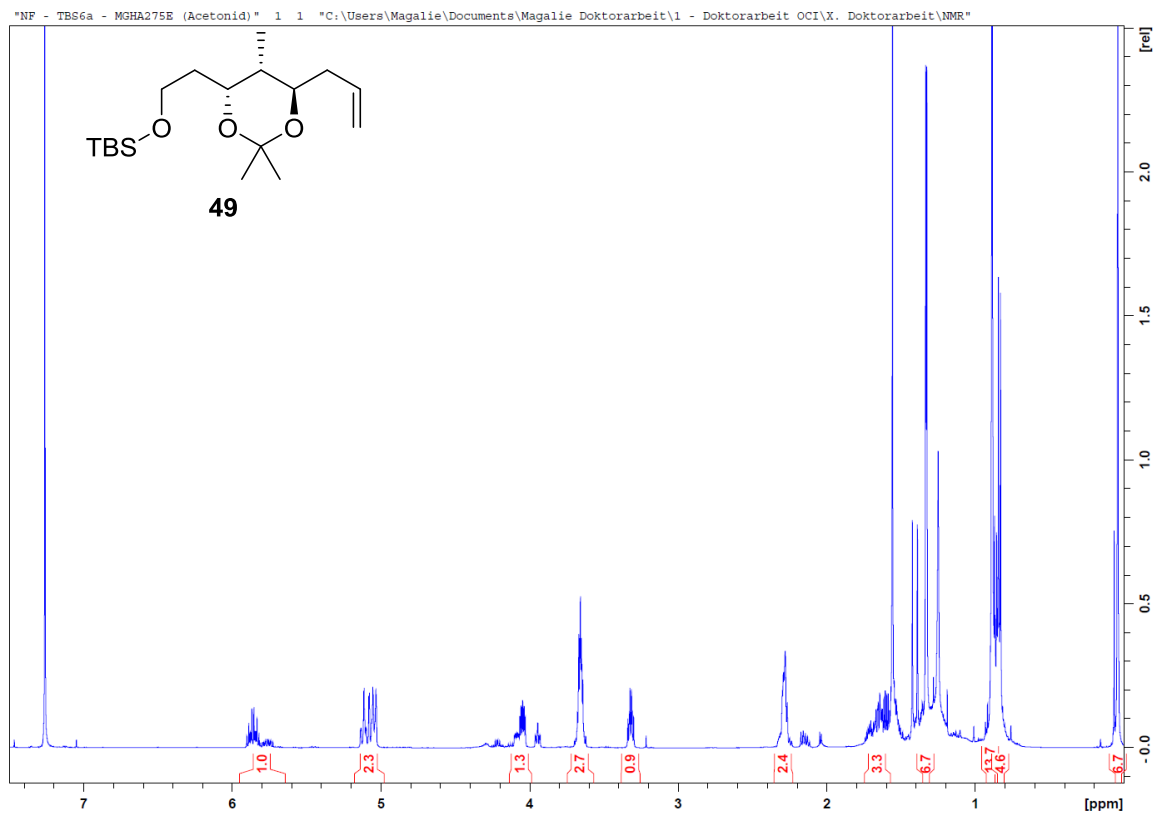
Diol **48** (¹H):



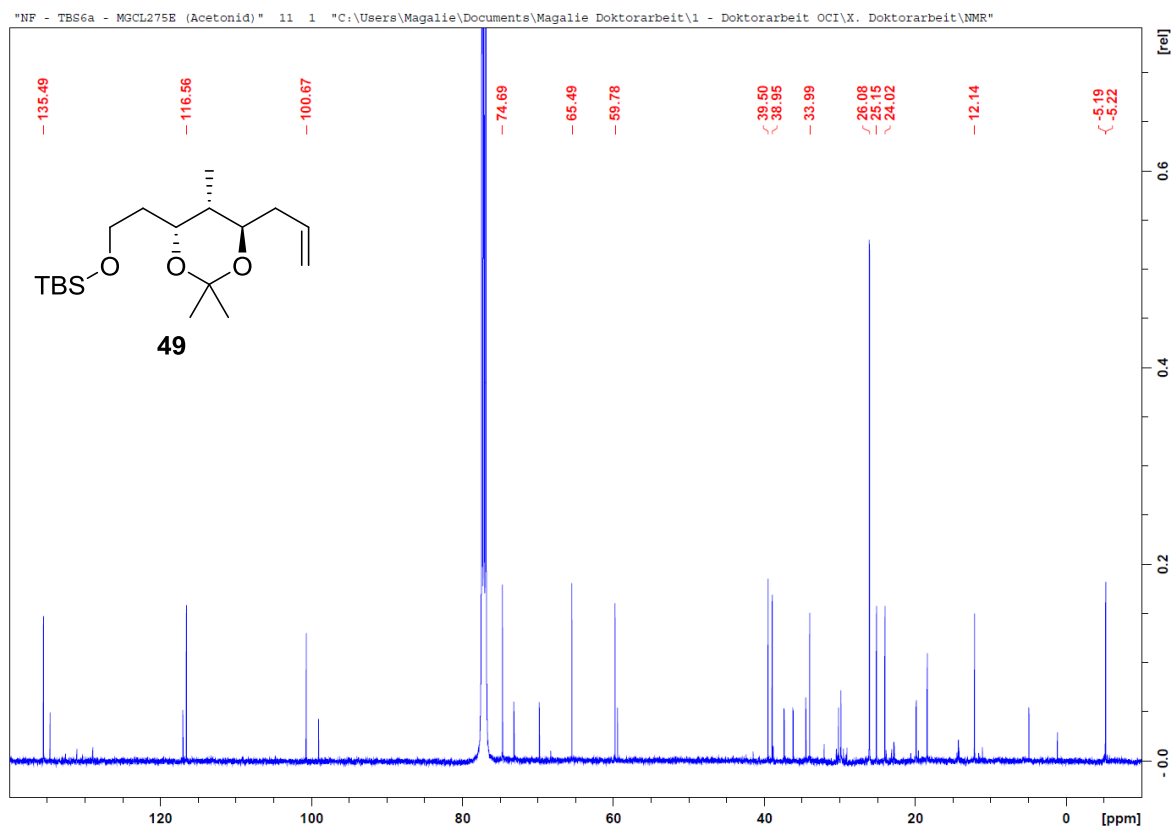
Diol **48** (¹³C):



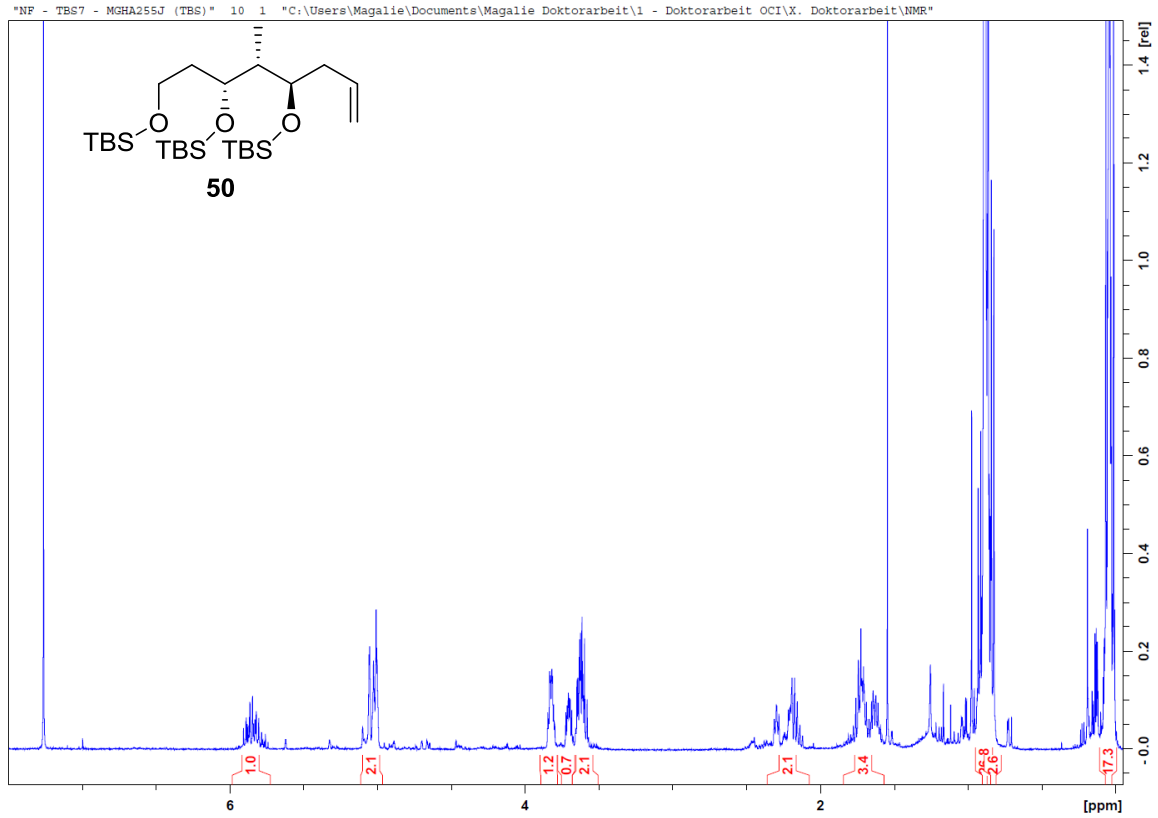
Acetonid **49** (^1H):



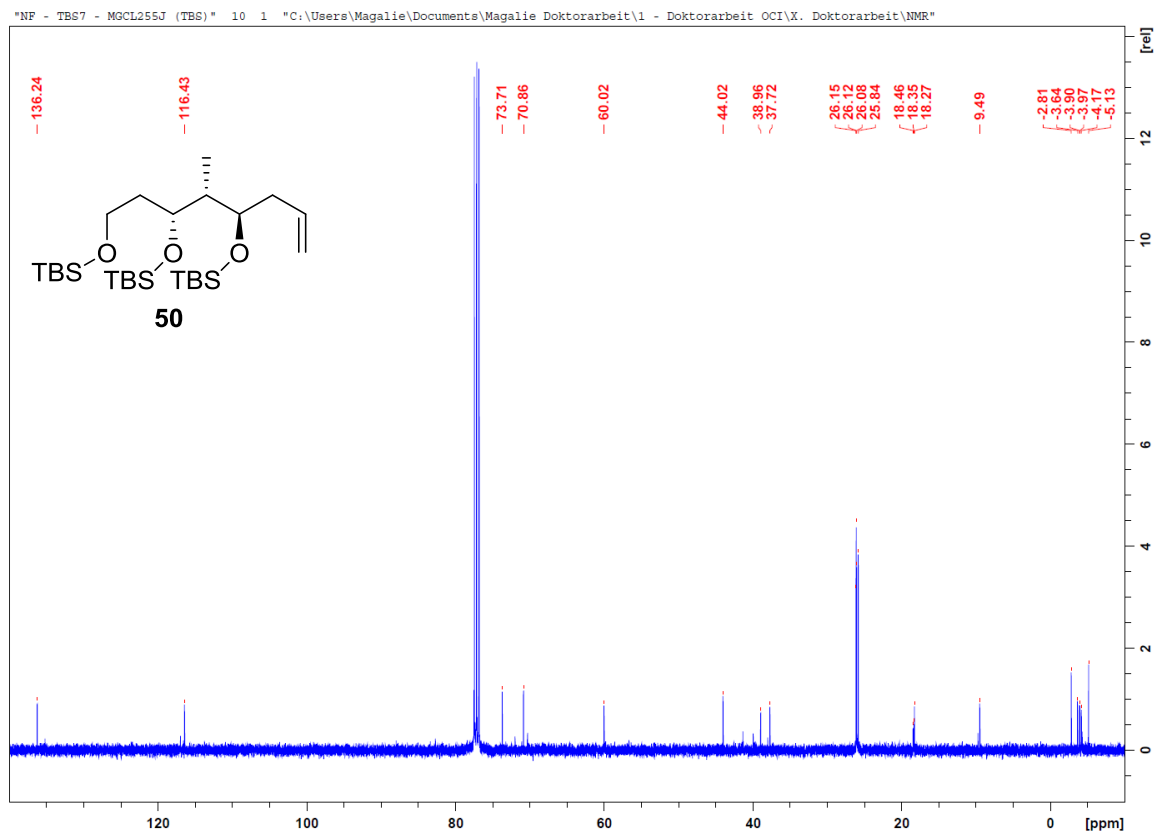
Acetonid **49** (^{13}C):



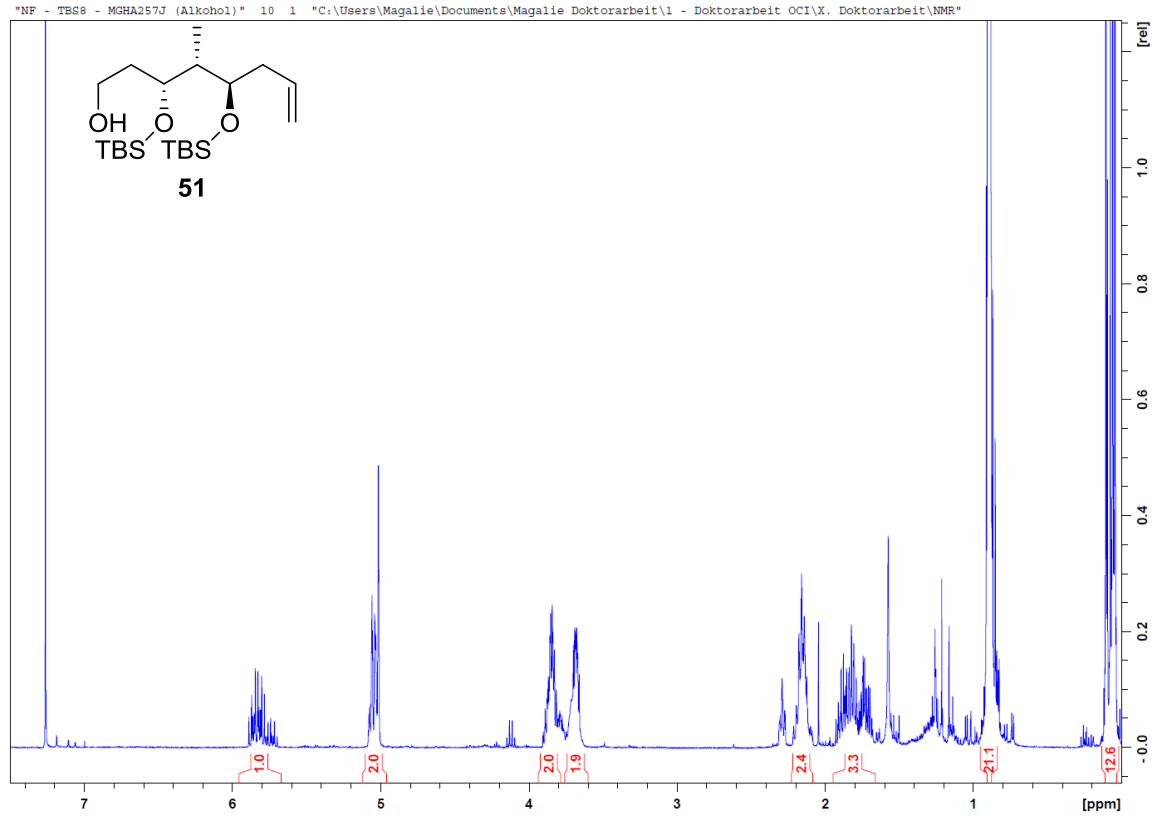
TBS-geschütztem-Triol **50** (¹H):



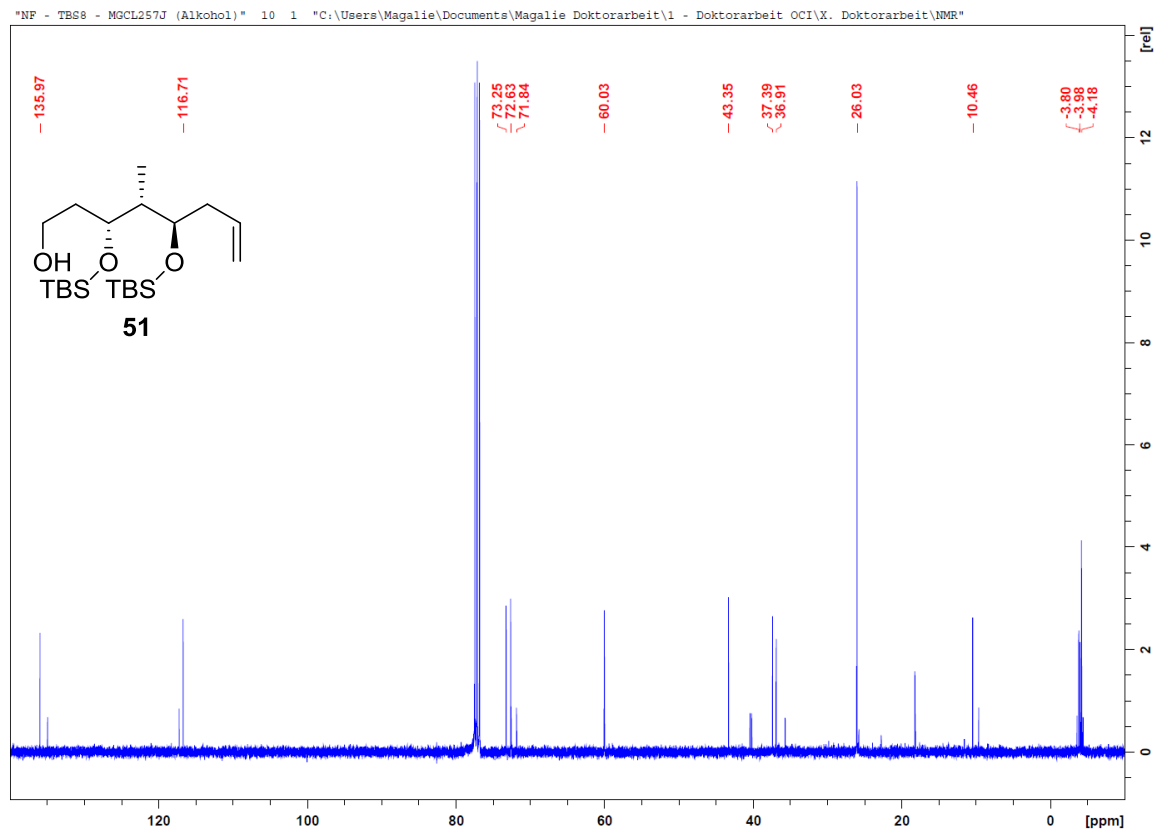
TBS-geschütztem-Triol **50** (¹³C):



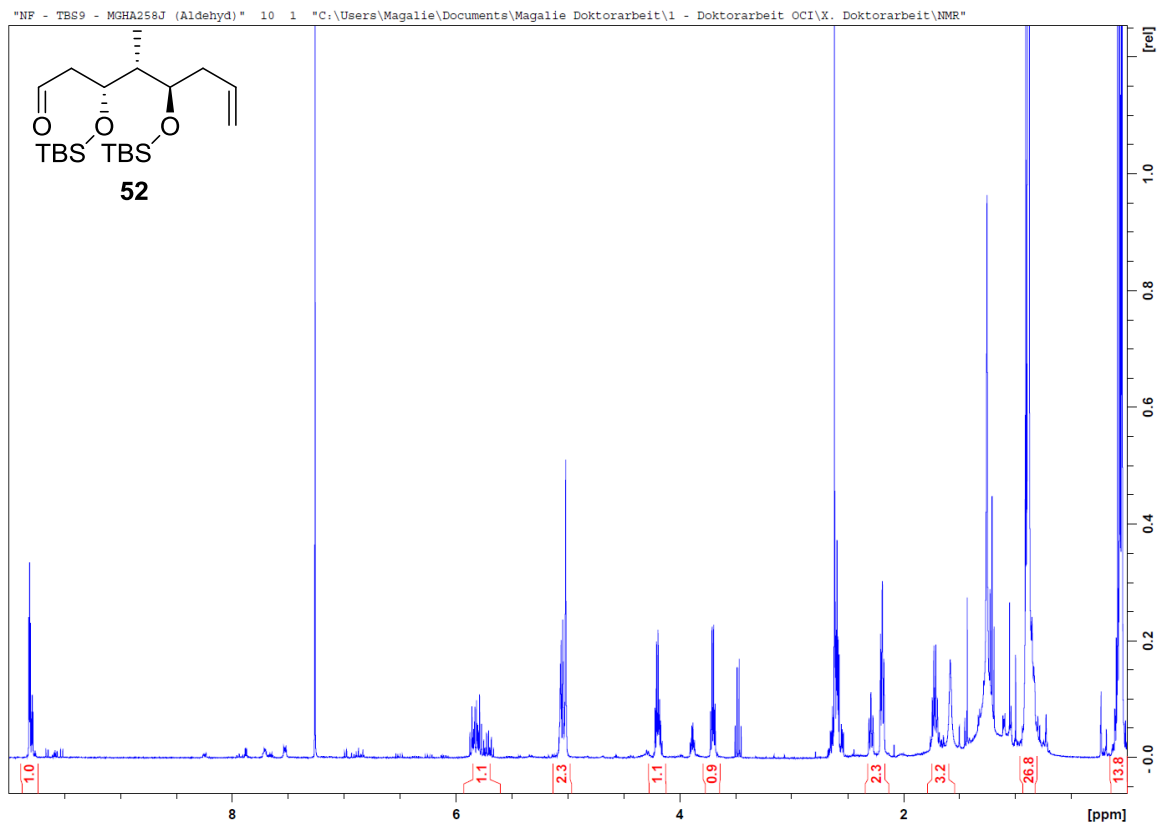
Alkohol **51** (^1H):



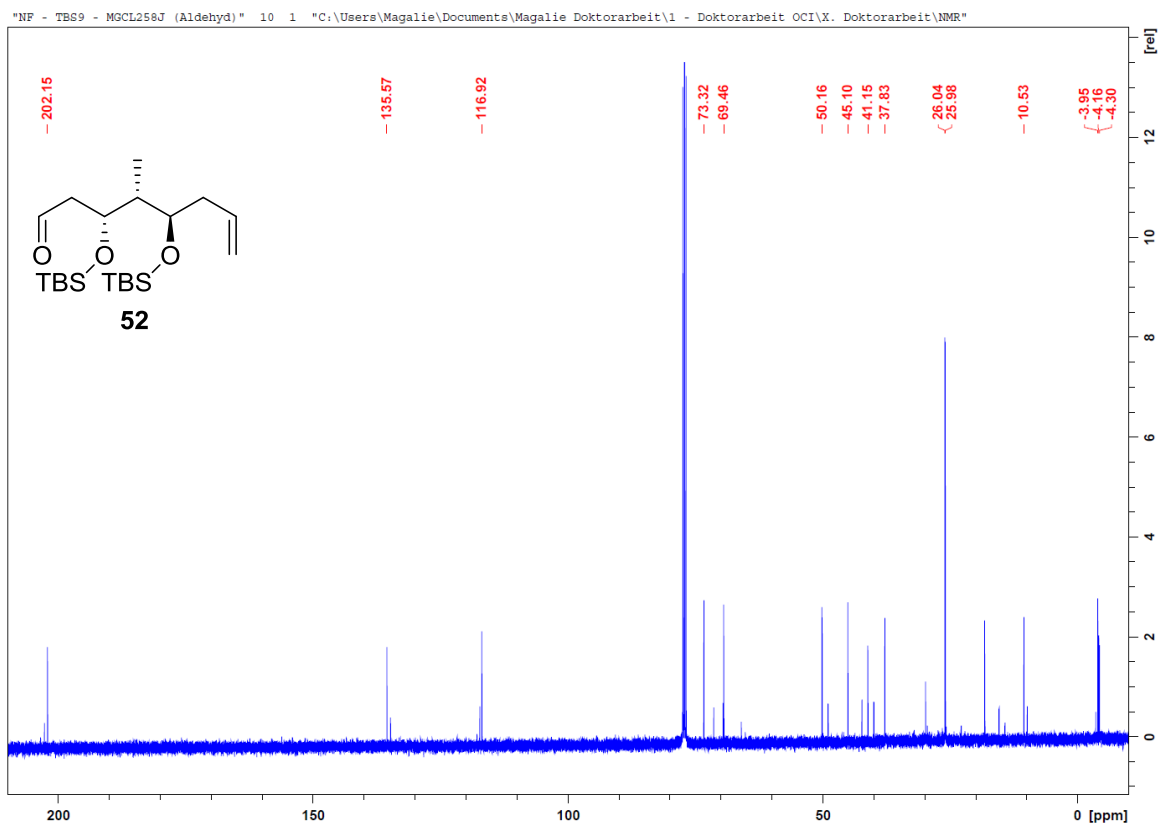
Alkohol **51** (^{13}C):



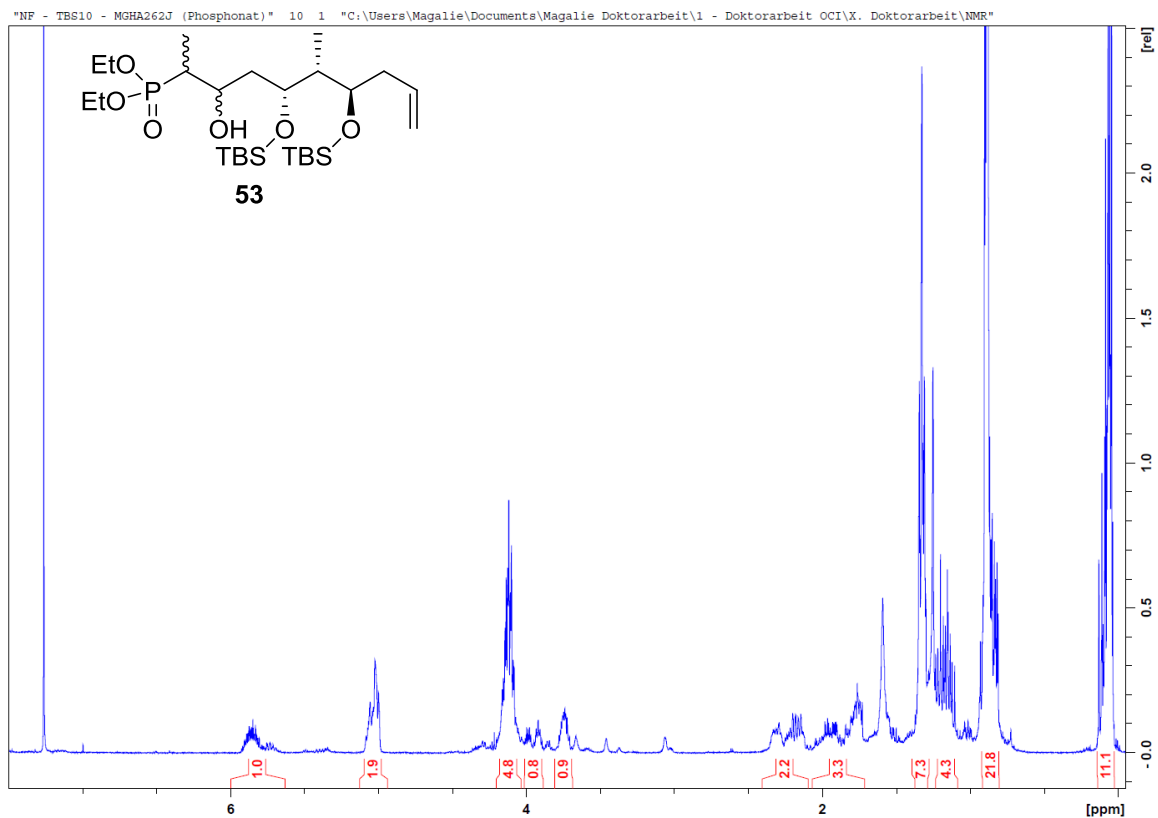
Aldehyd **52** (¹H):



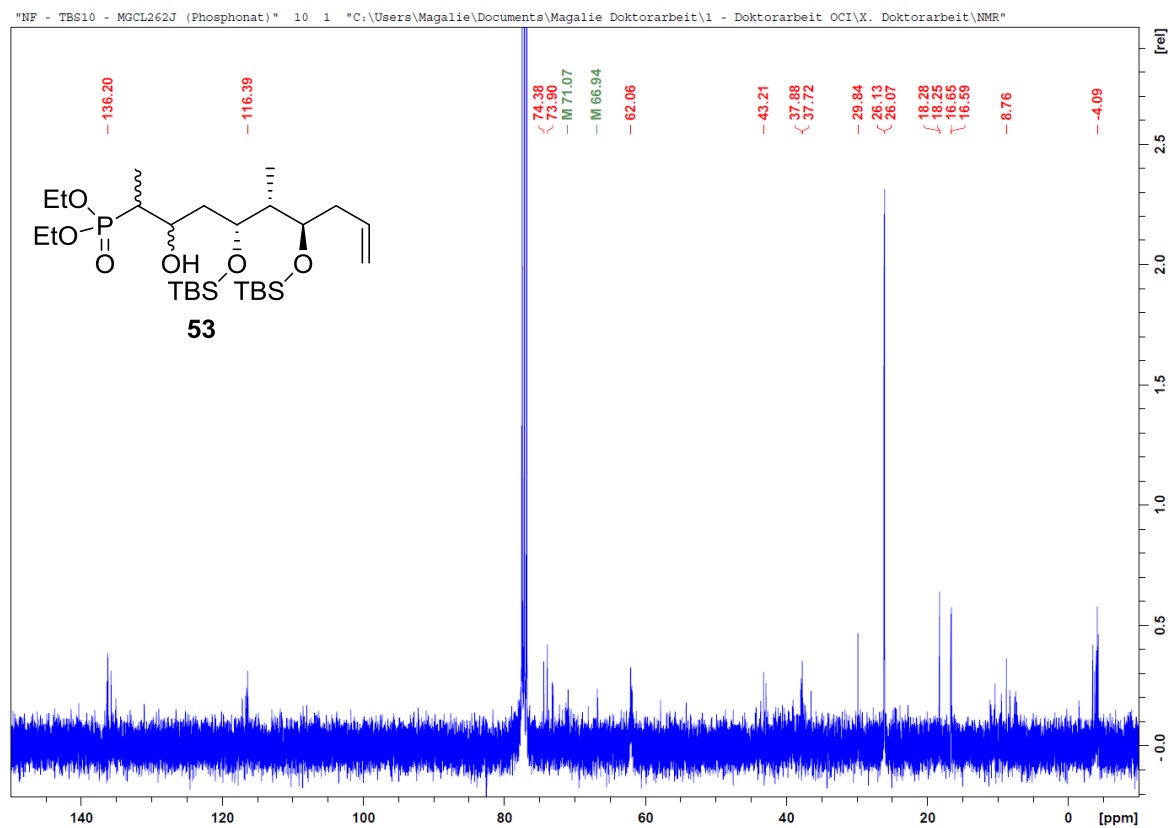
Aldehyd **52** (¹³C):



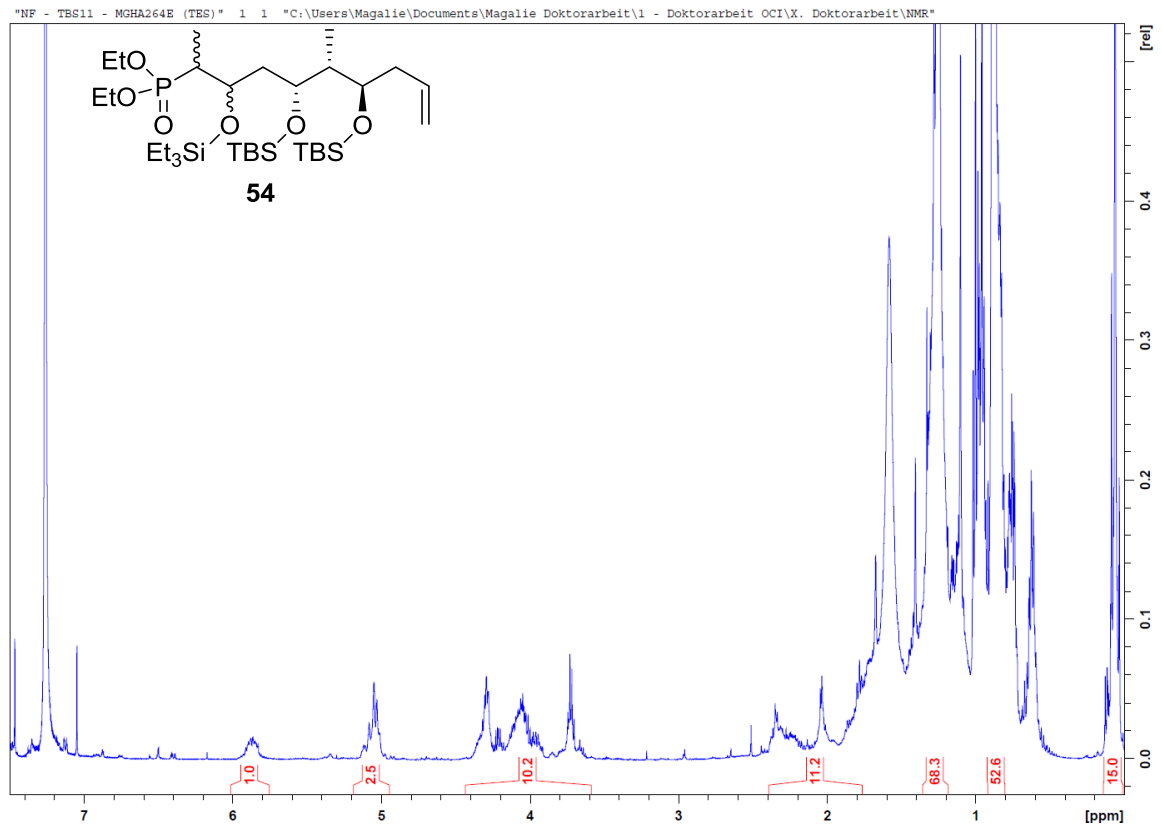
Hydroxyphosphonat **53** (¹H):



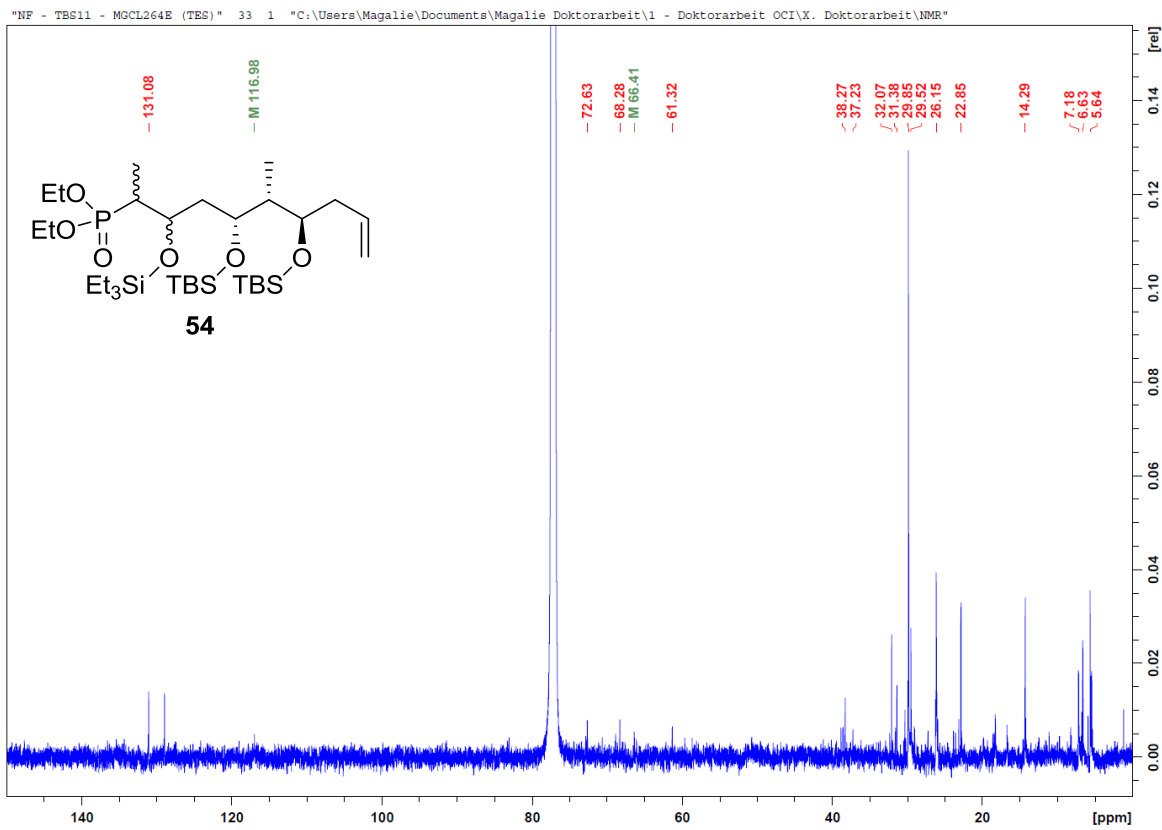
Hydroxyphosphonat **53** (¹³C):



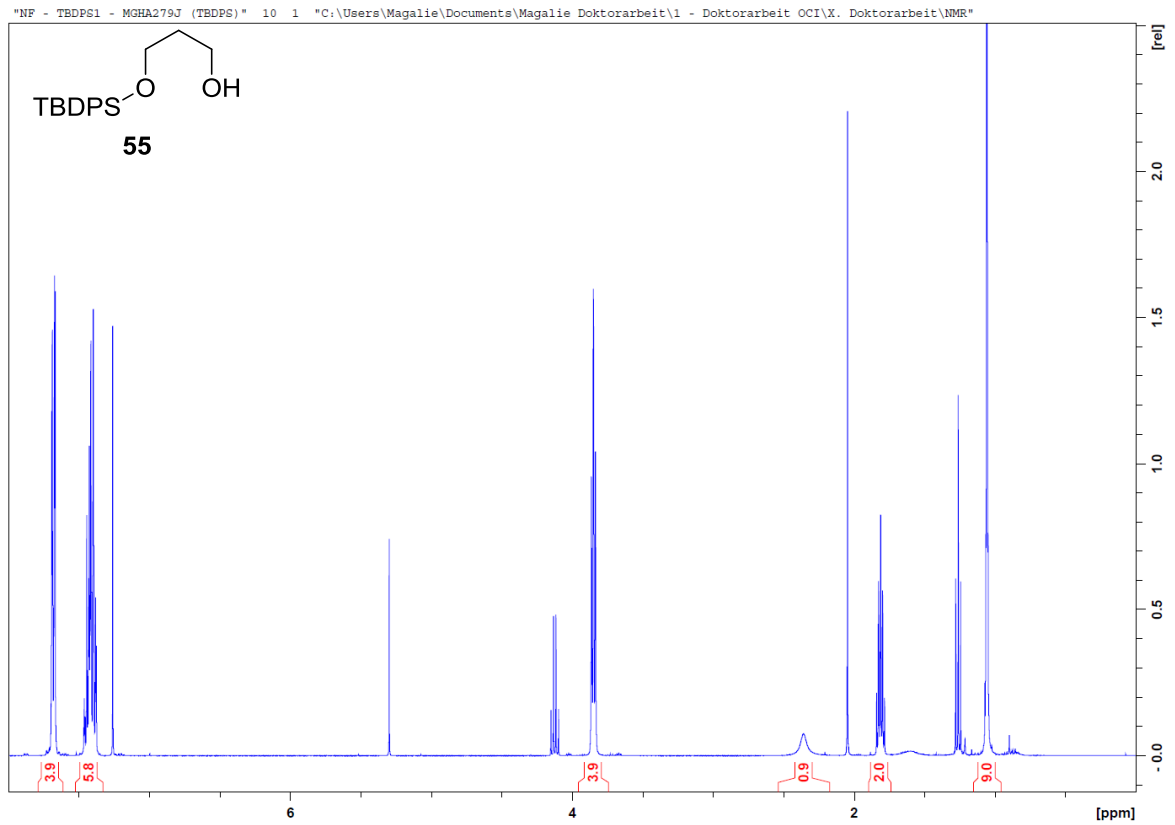
Phosphonat **54** (^1H):



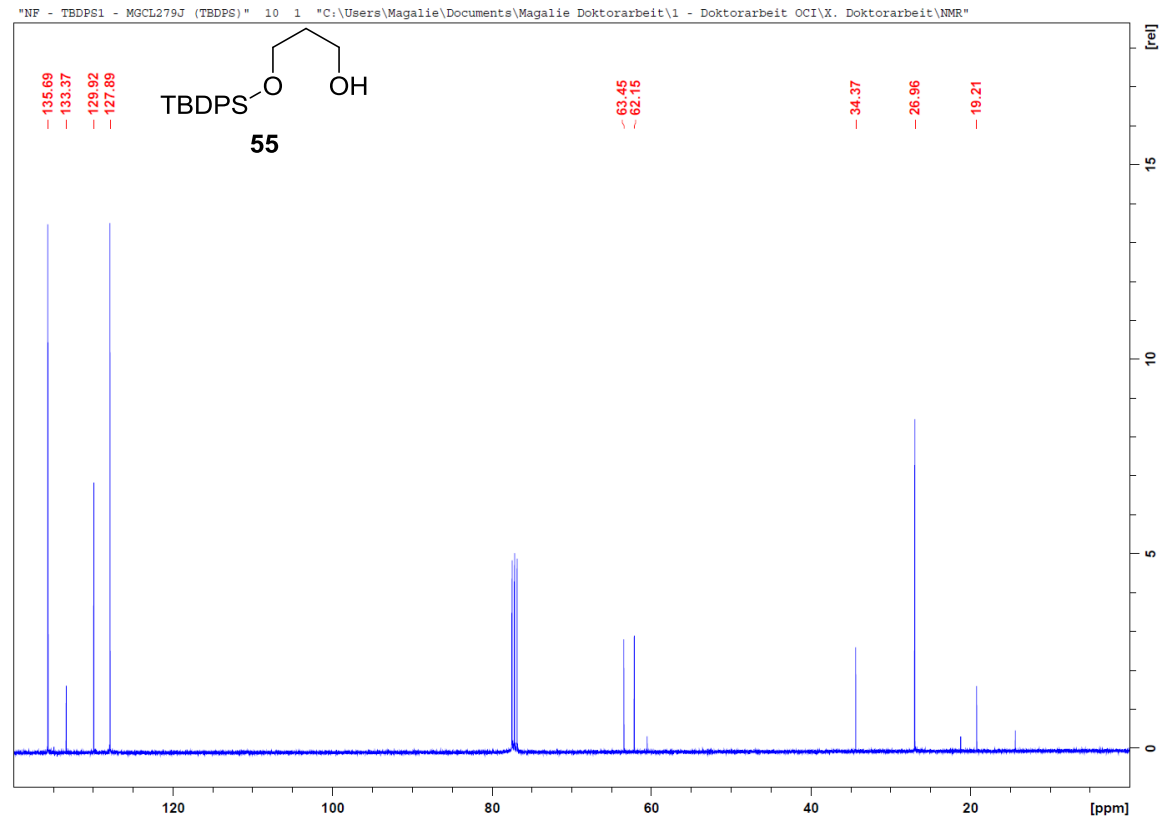
Phosphonat **54** (^{13}C):



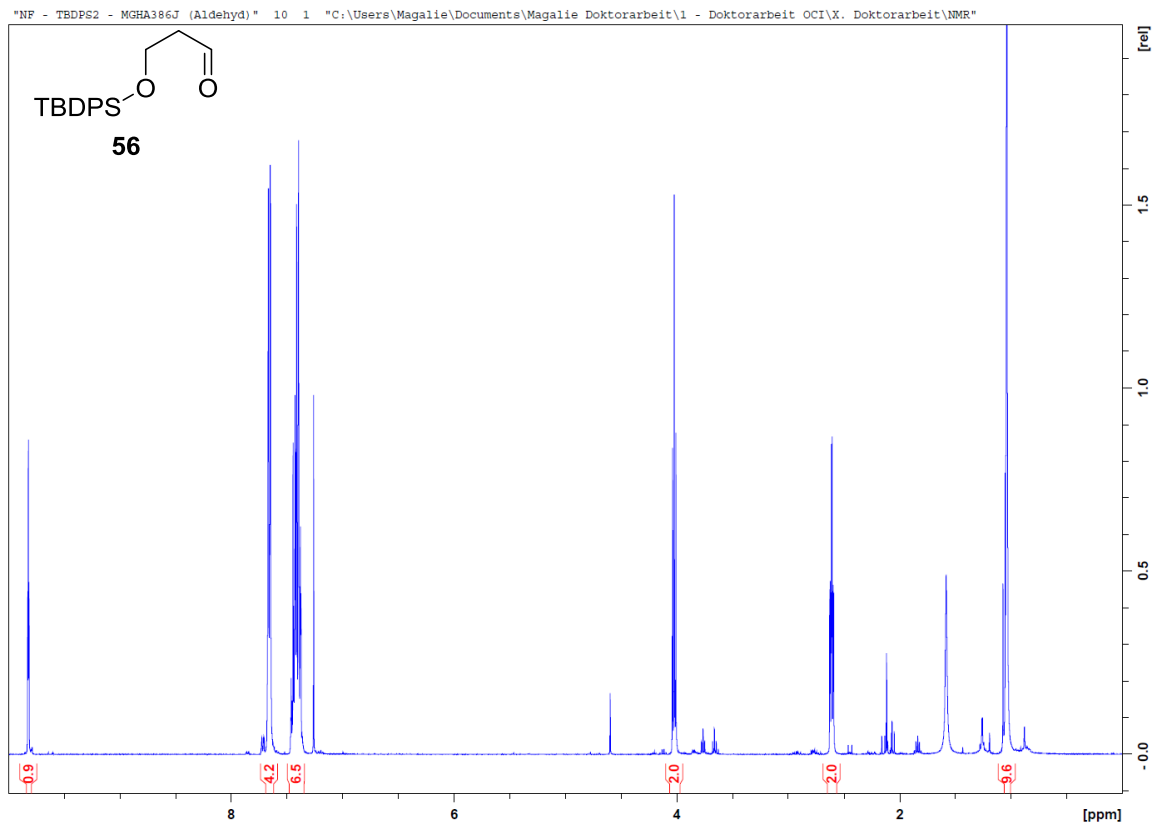
Alkohol 55 (¹H):



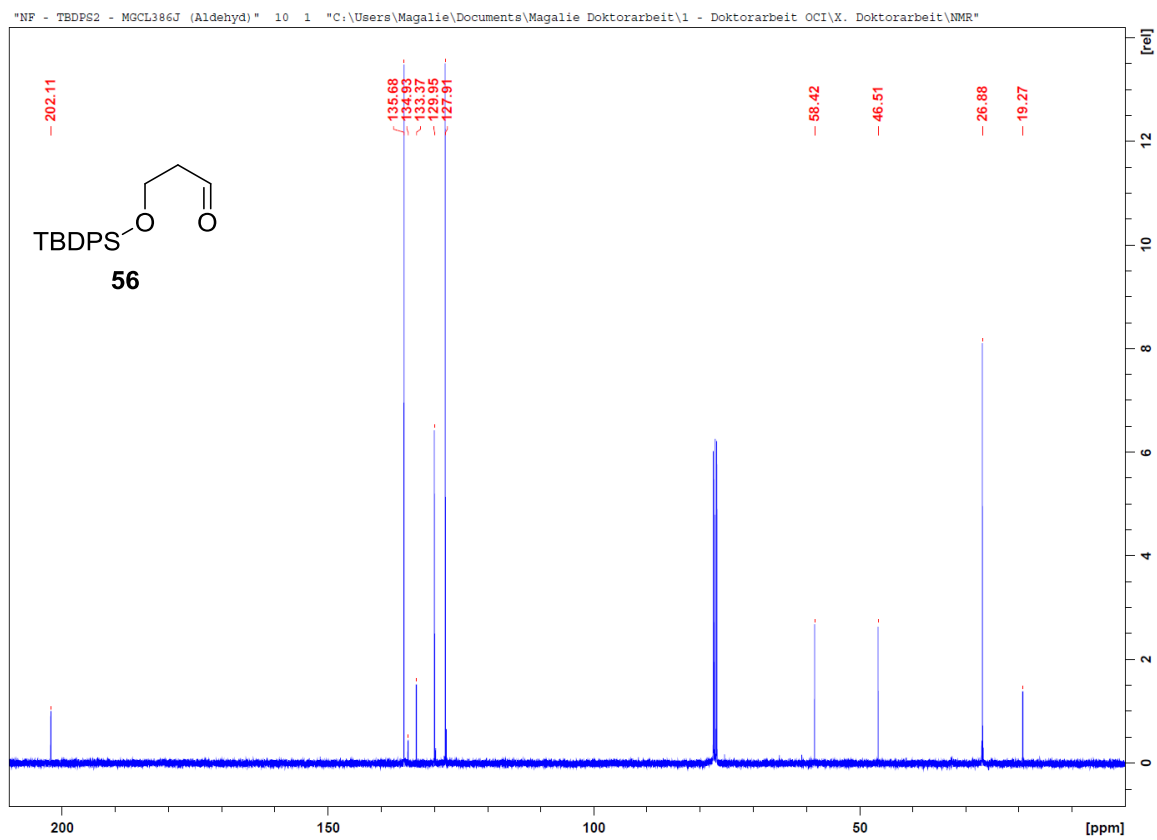
Alkohol 55 (¹³C):



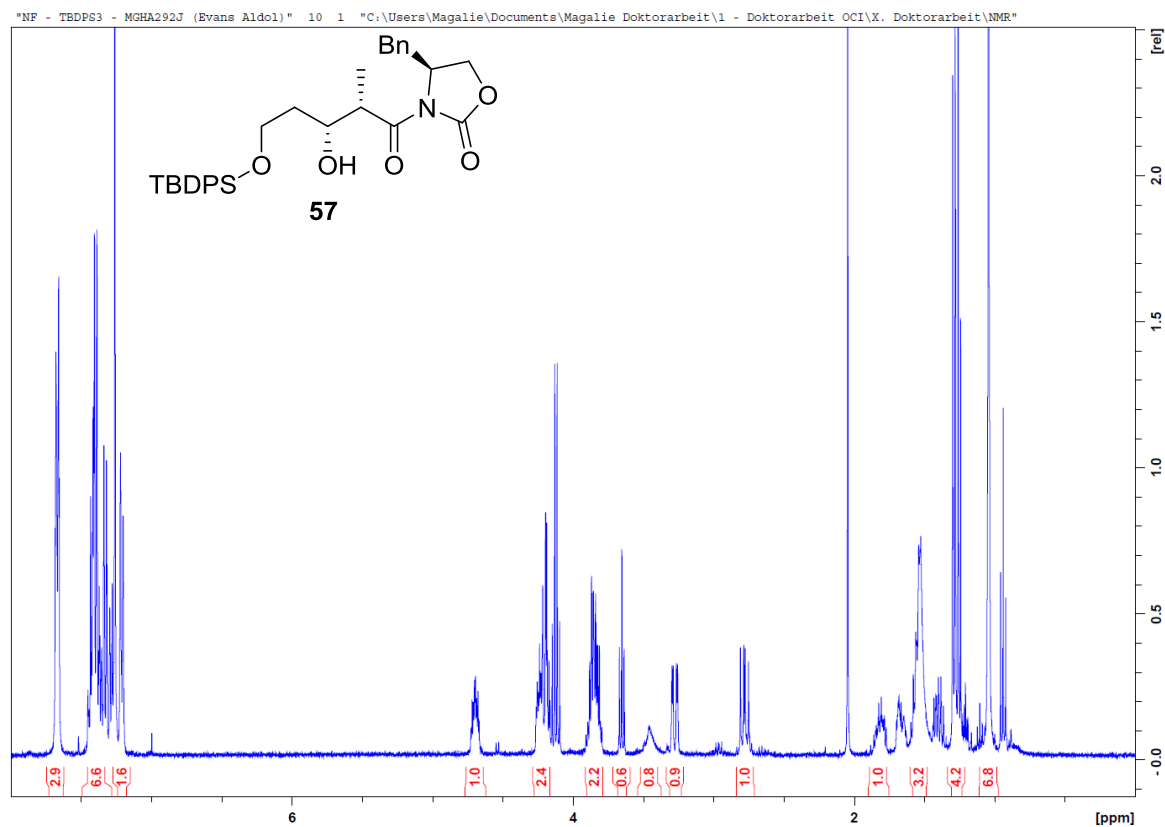
Aldehyd **56** (¹H):



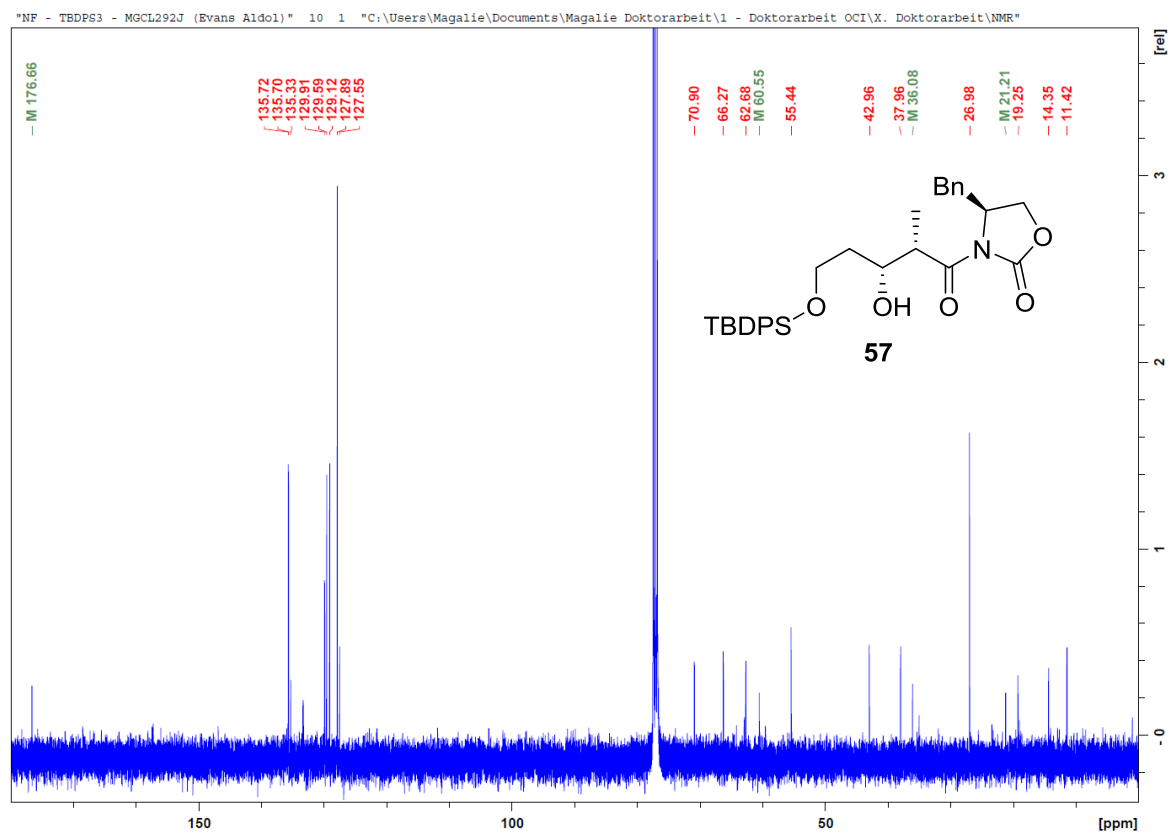
Aldehyd **56** (¹³C):



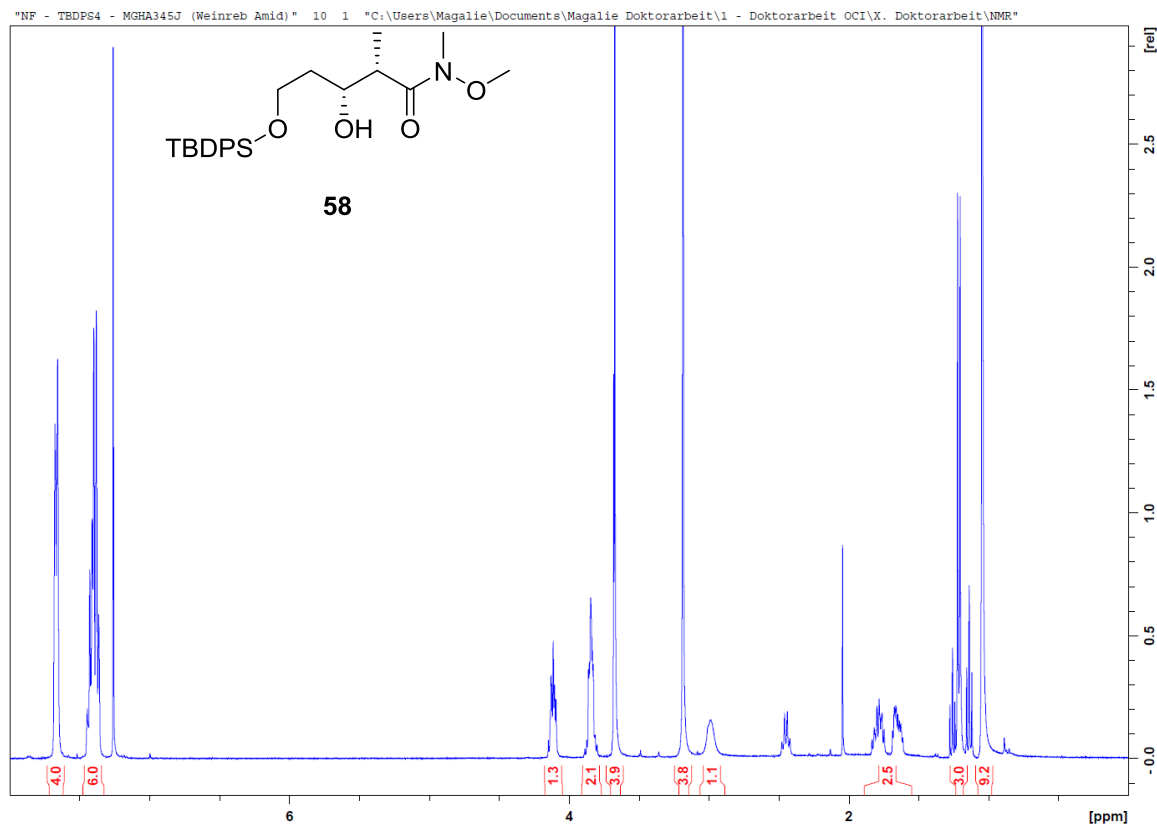
Aldolprodukt **57** (^1H):



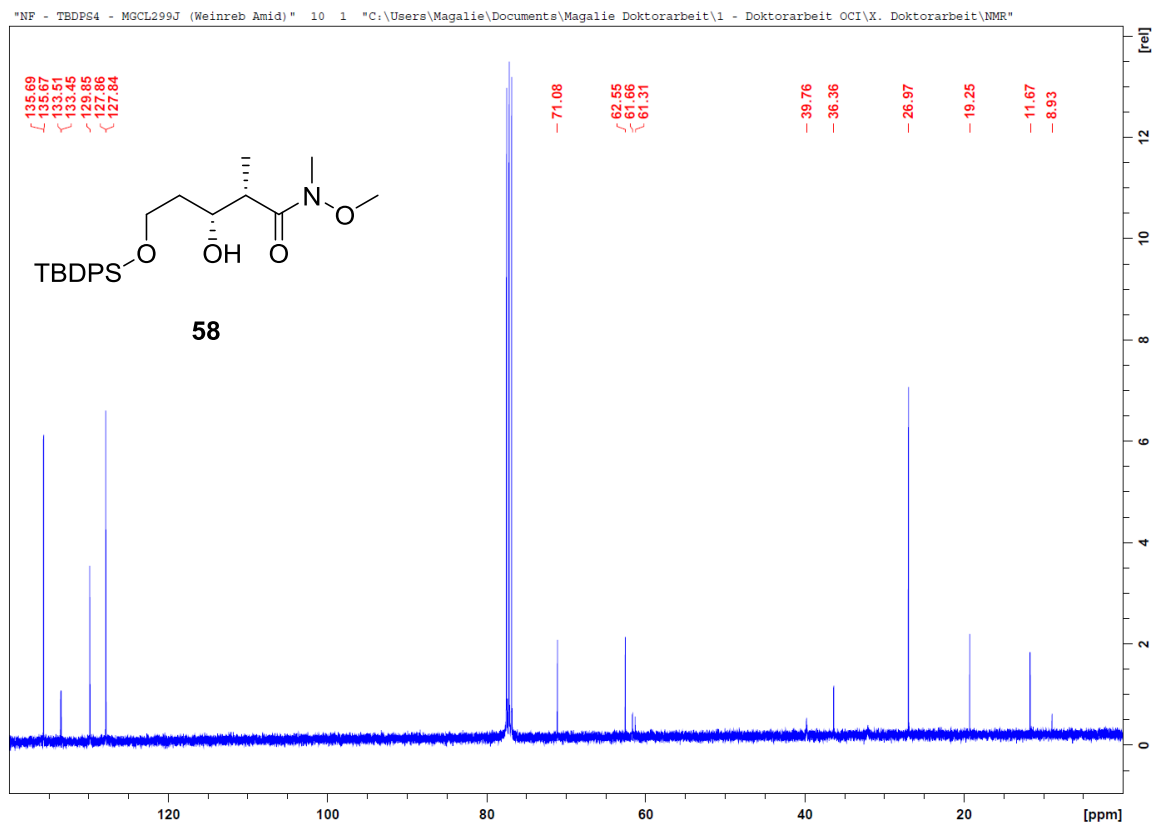
Aldolprodukt **57** (^{13}C):



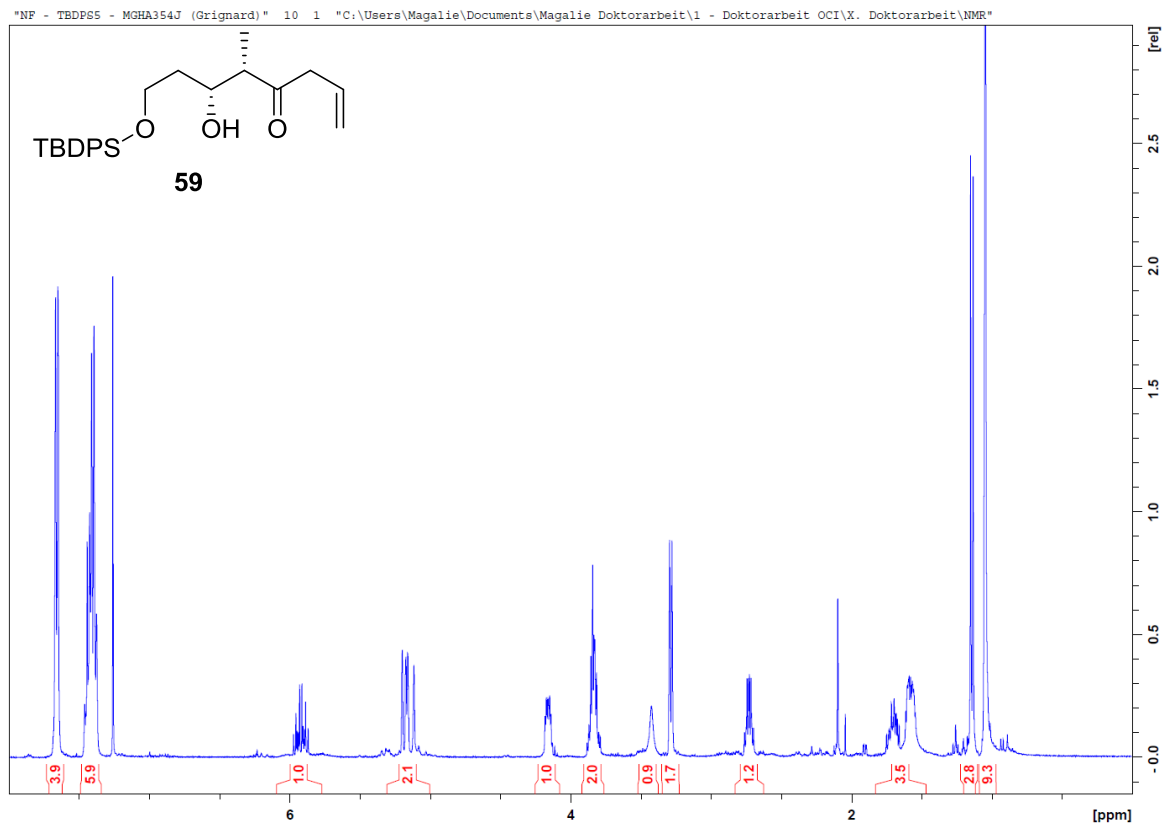
Weinreb-Amid **58** (¹H):



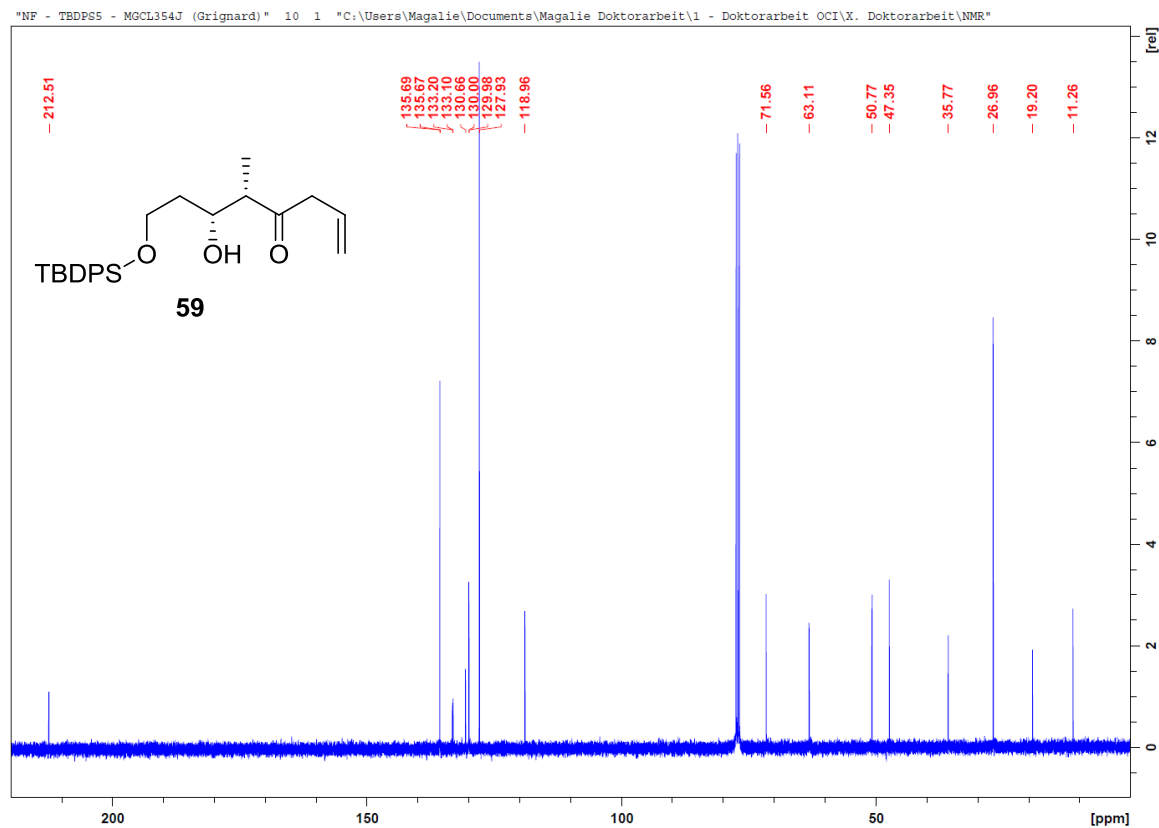
Weinreb-Amid **58** (¹³C):



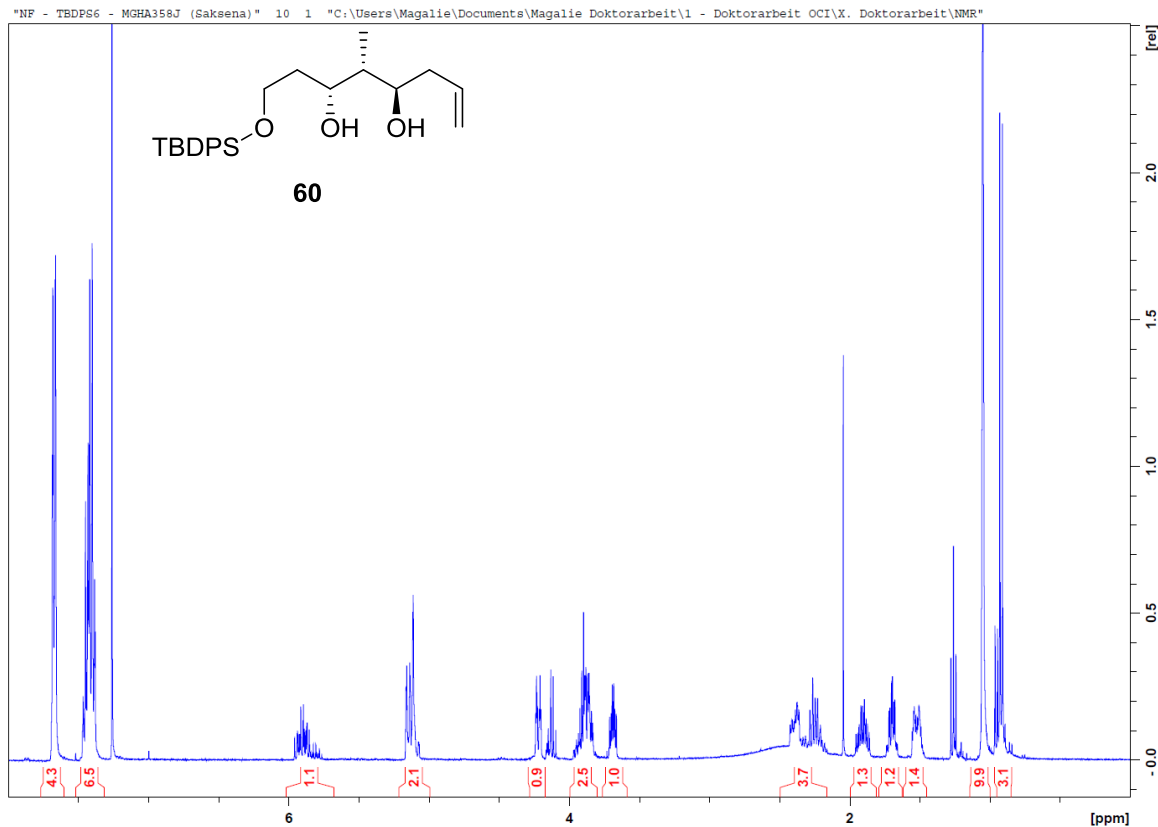
Keton **59** (^1H):



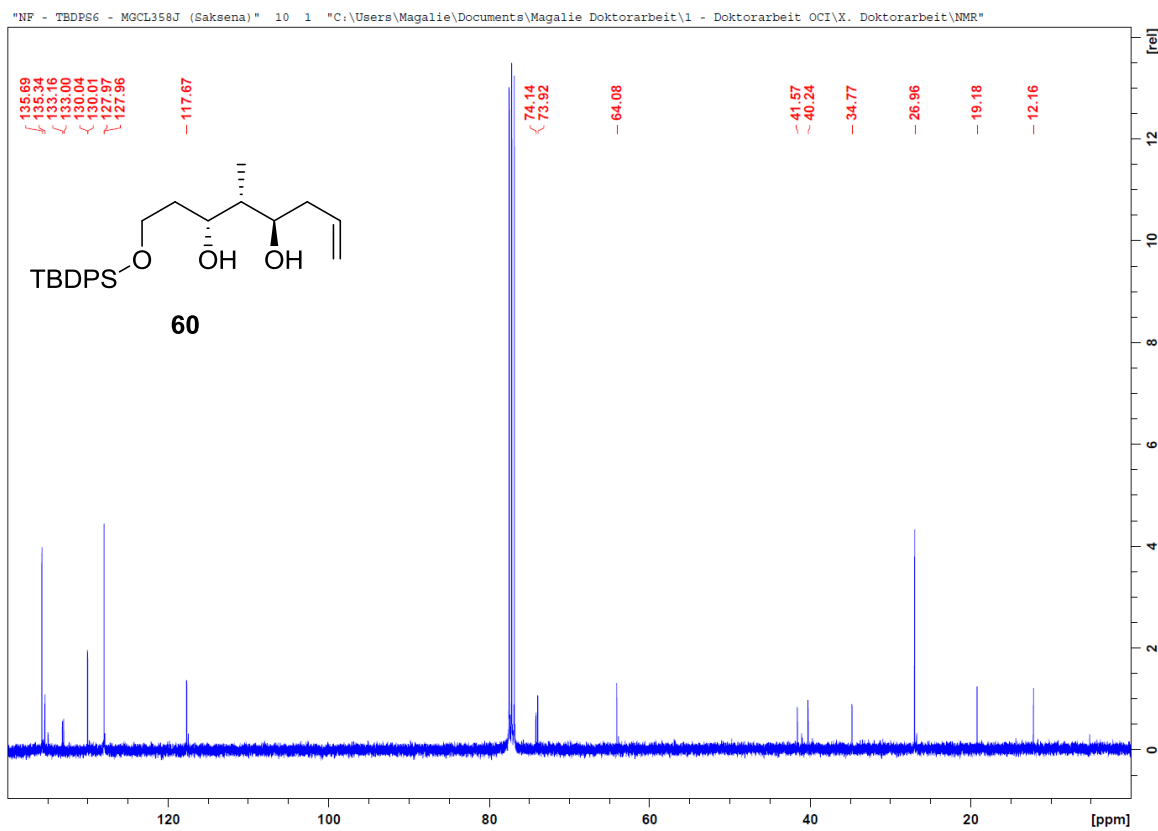
Keton **59** (^{13}C):



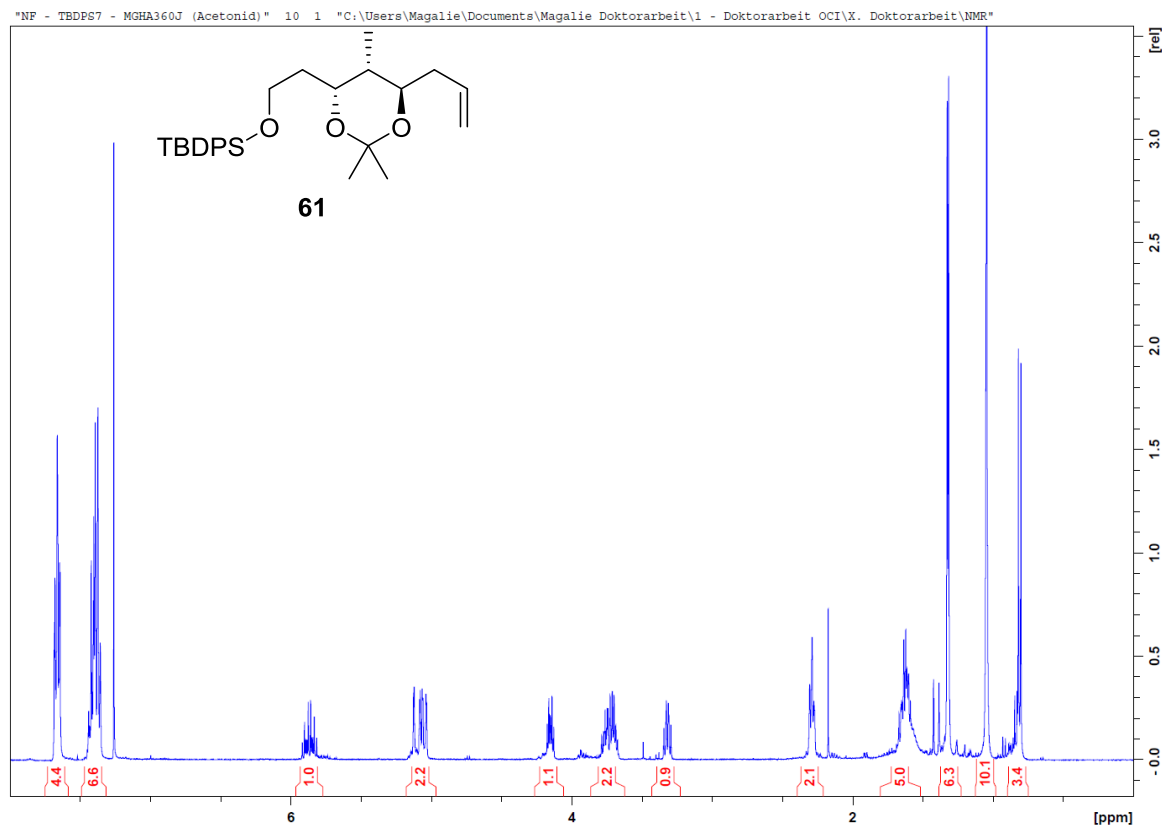
Diol **60** (¹H):



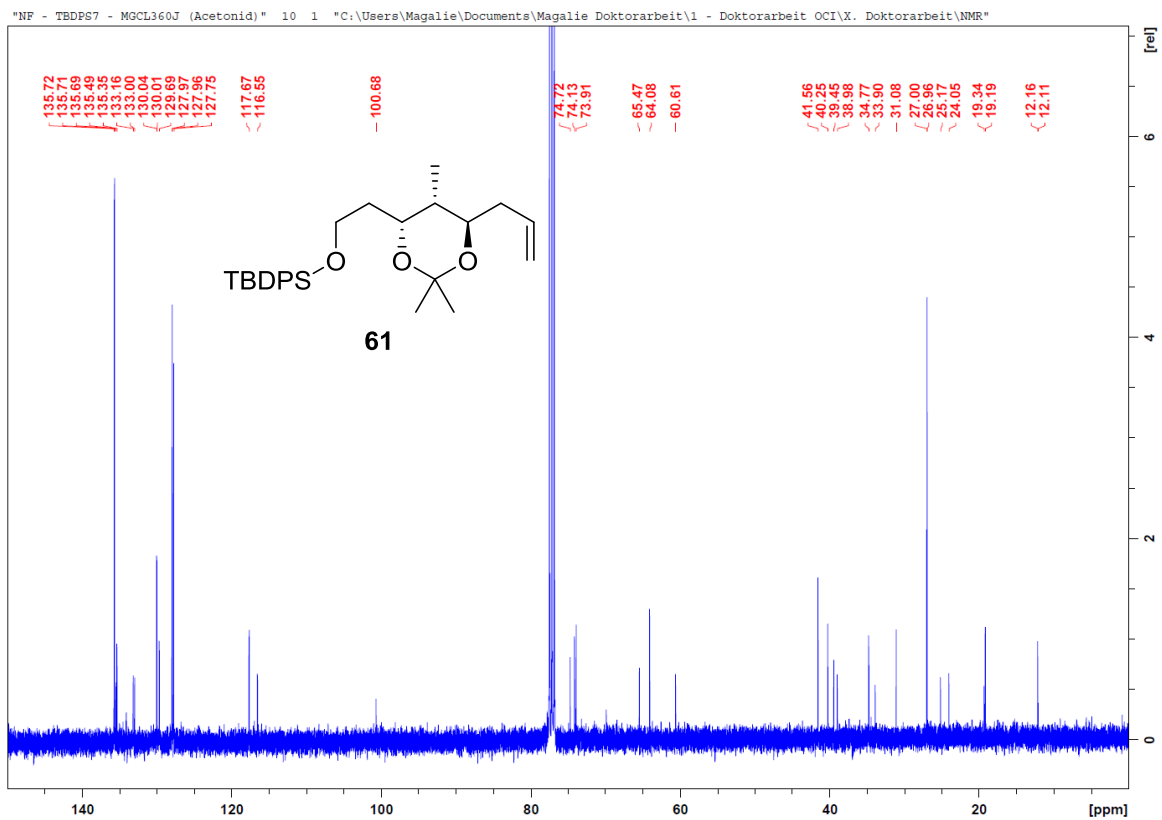
Diol **60** (¹³C):



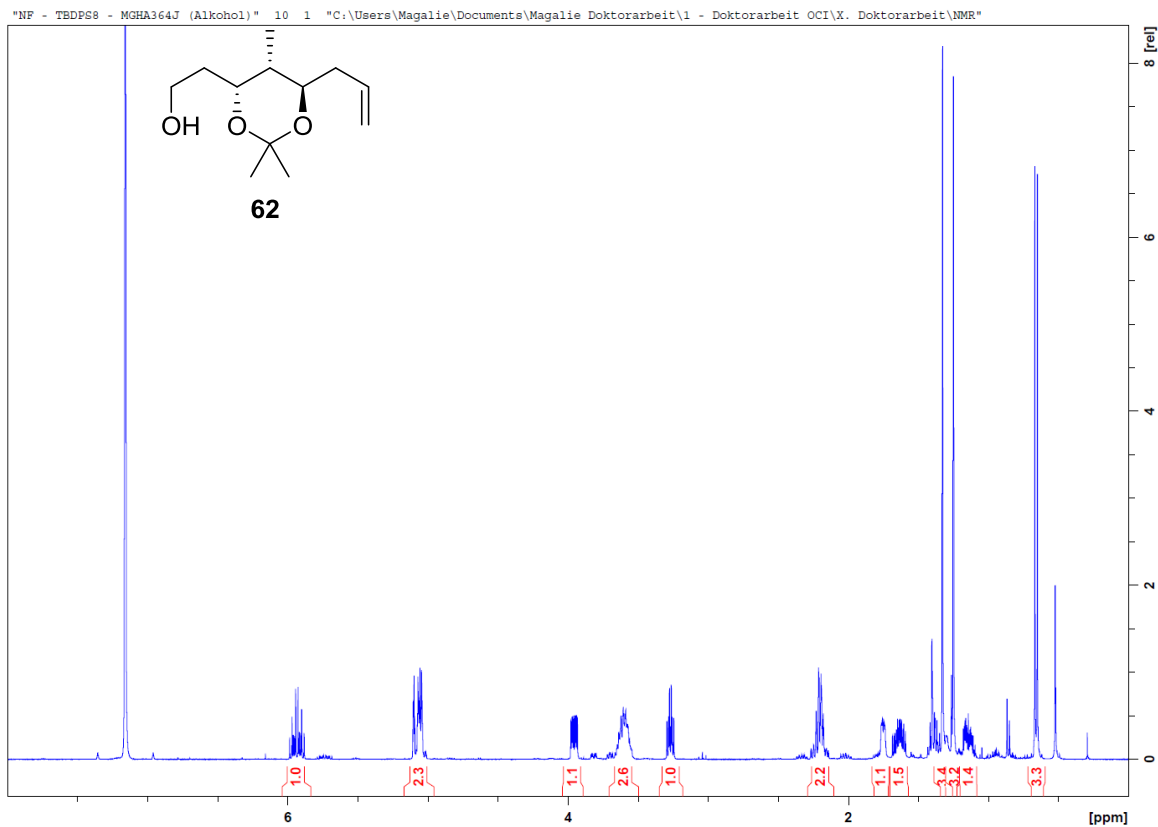
Acetonid **61** (^1H):



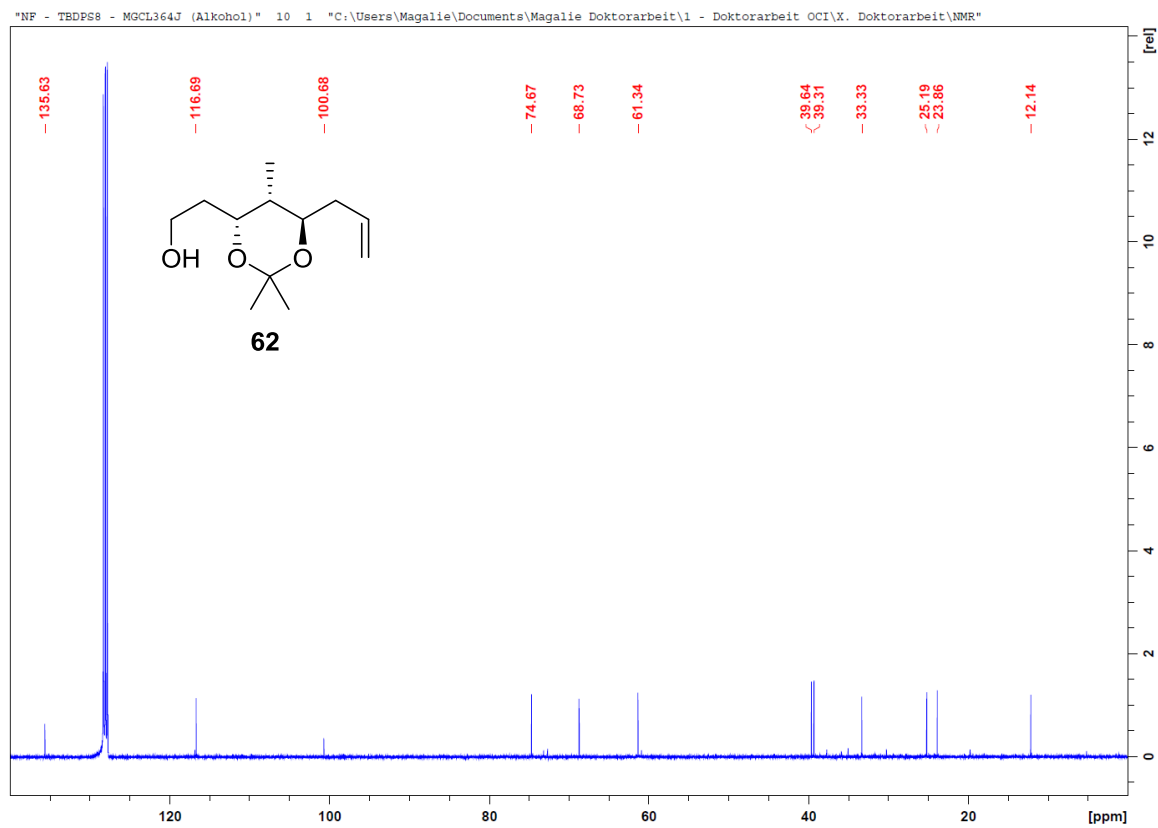
Acetonid **61** (^{13}C):



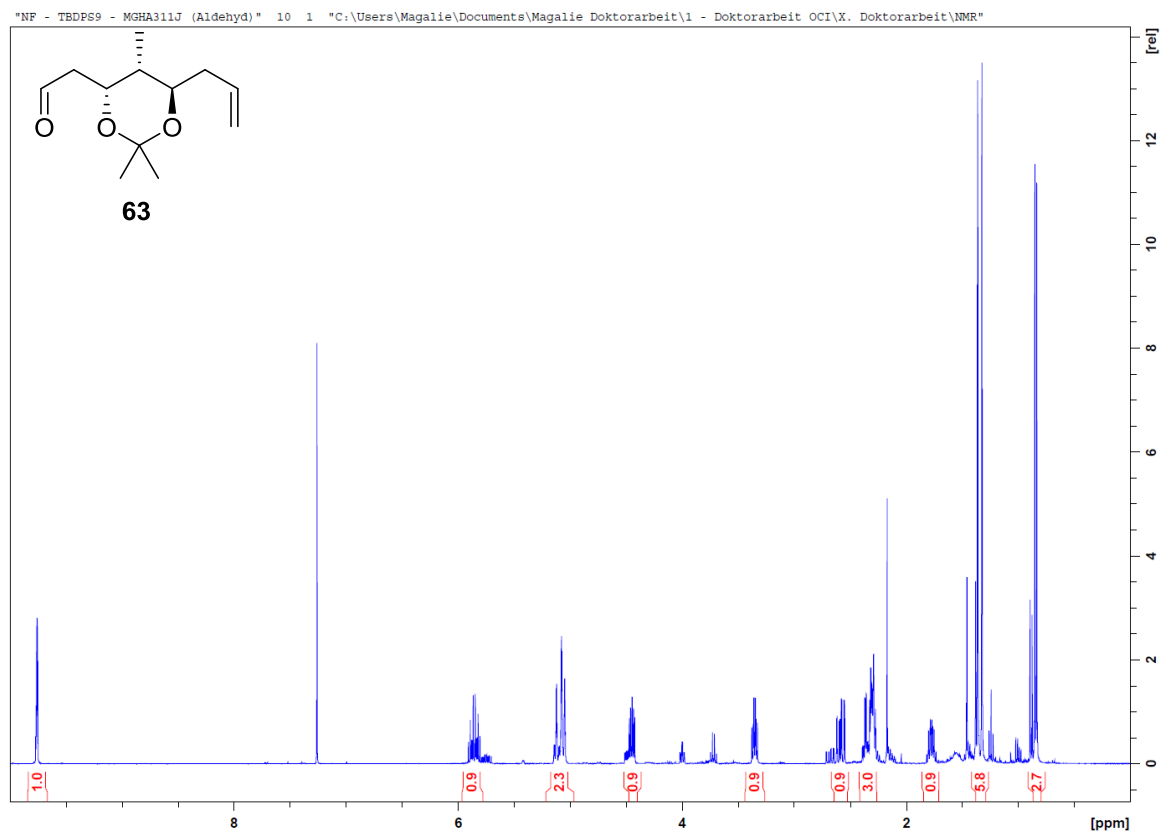
Alkohol **62** (¹H):



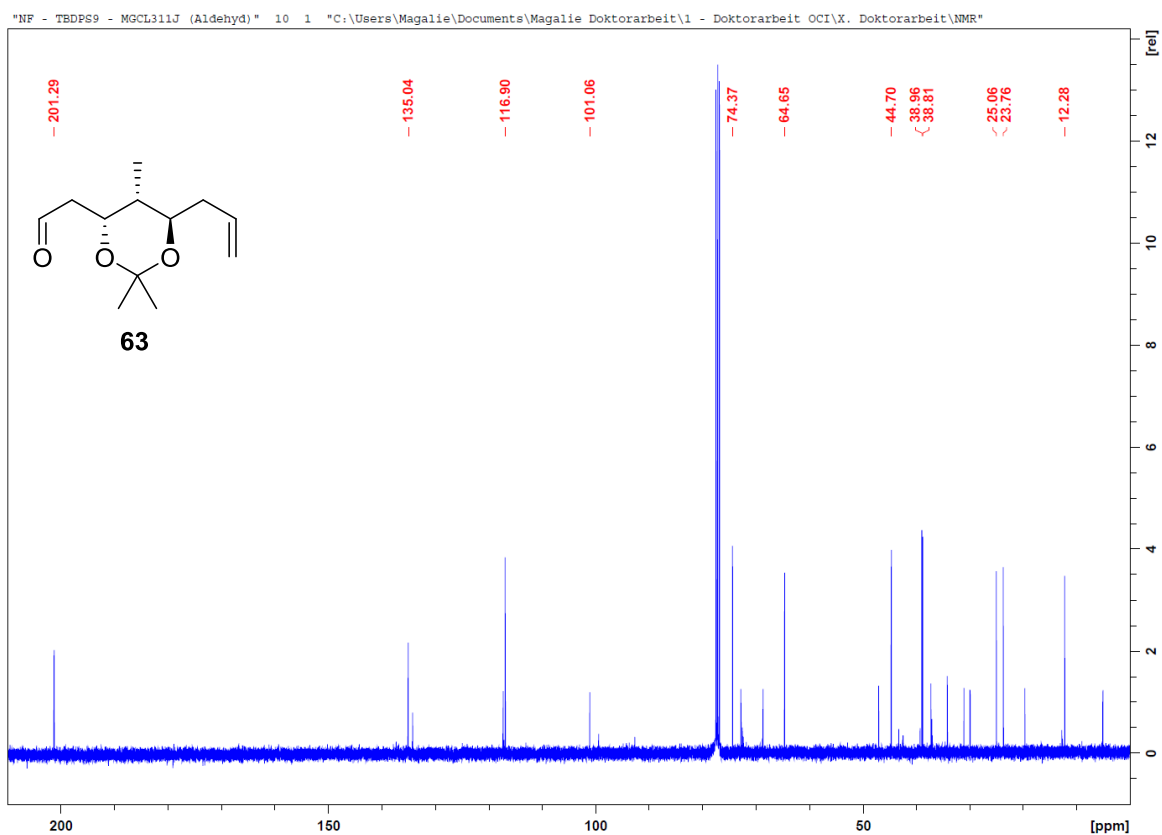
Alkohol **62** (¹³C):



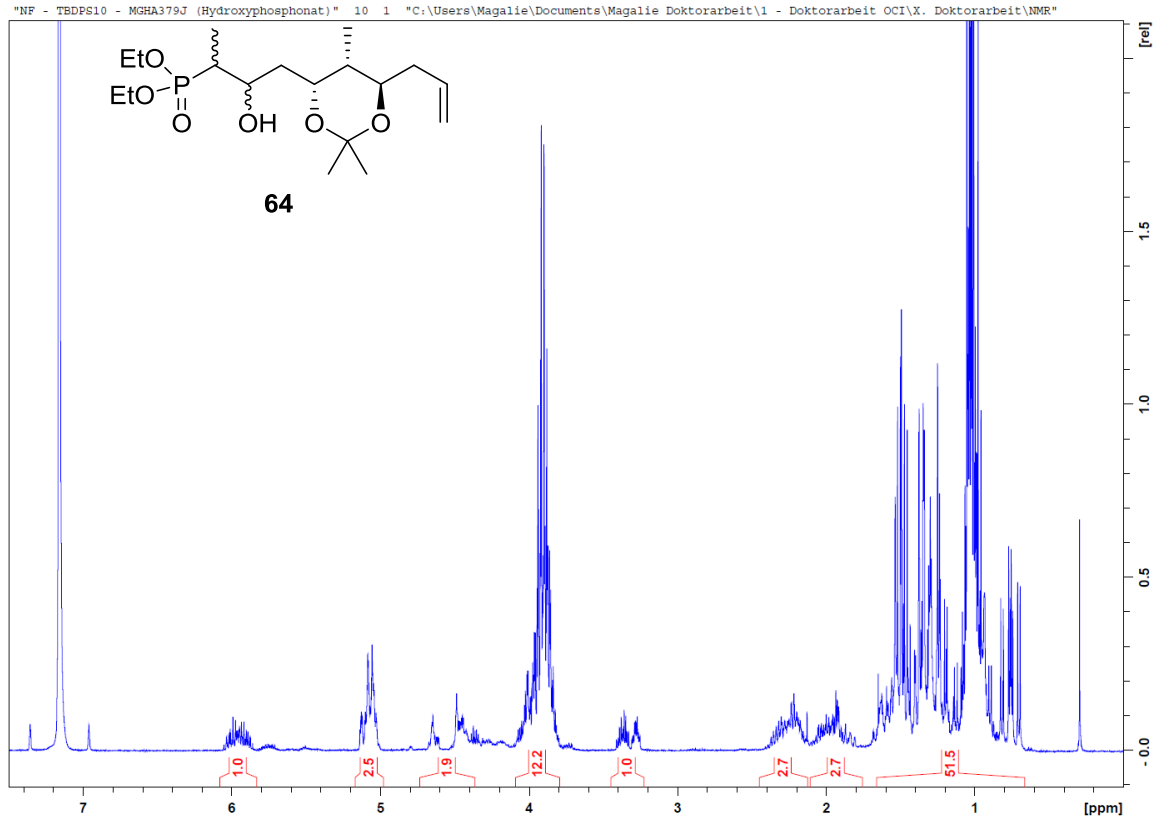
Aldehyd **63** (¹H):



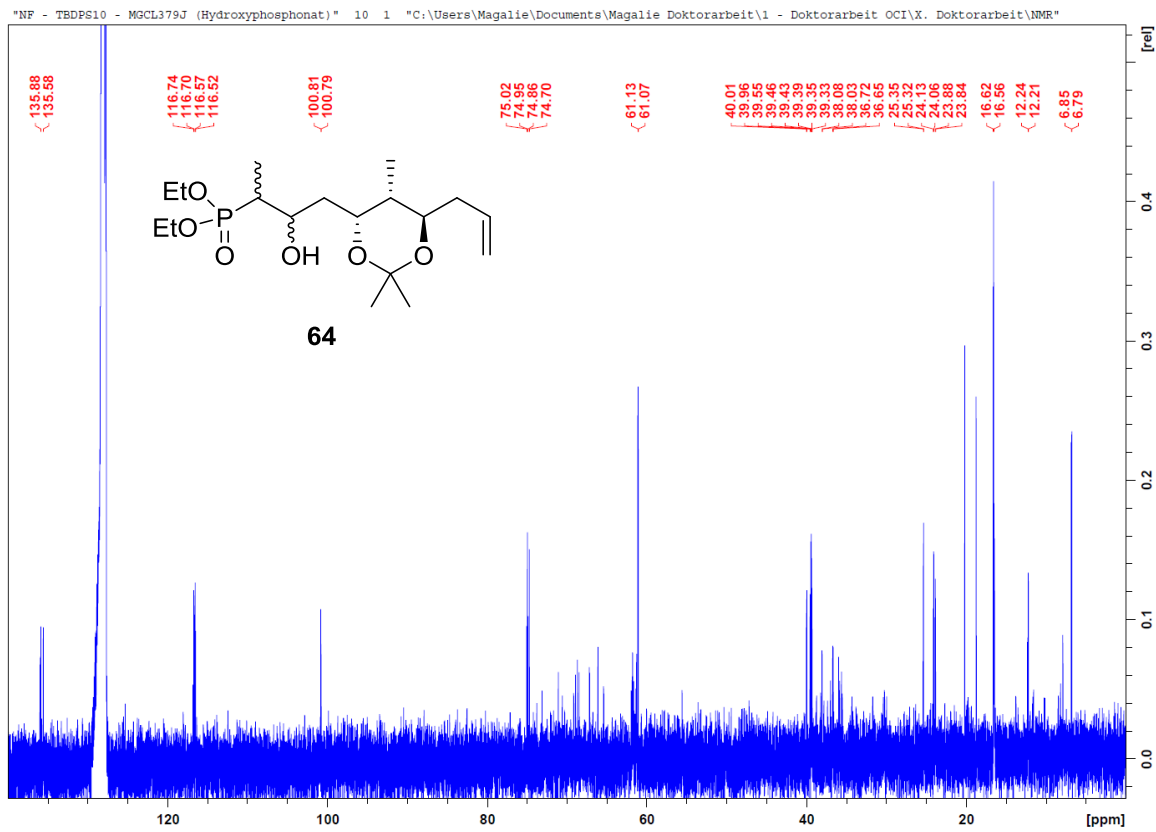
Aldehyd **63** (¹³C):



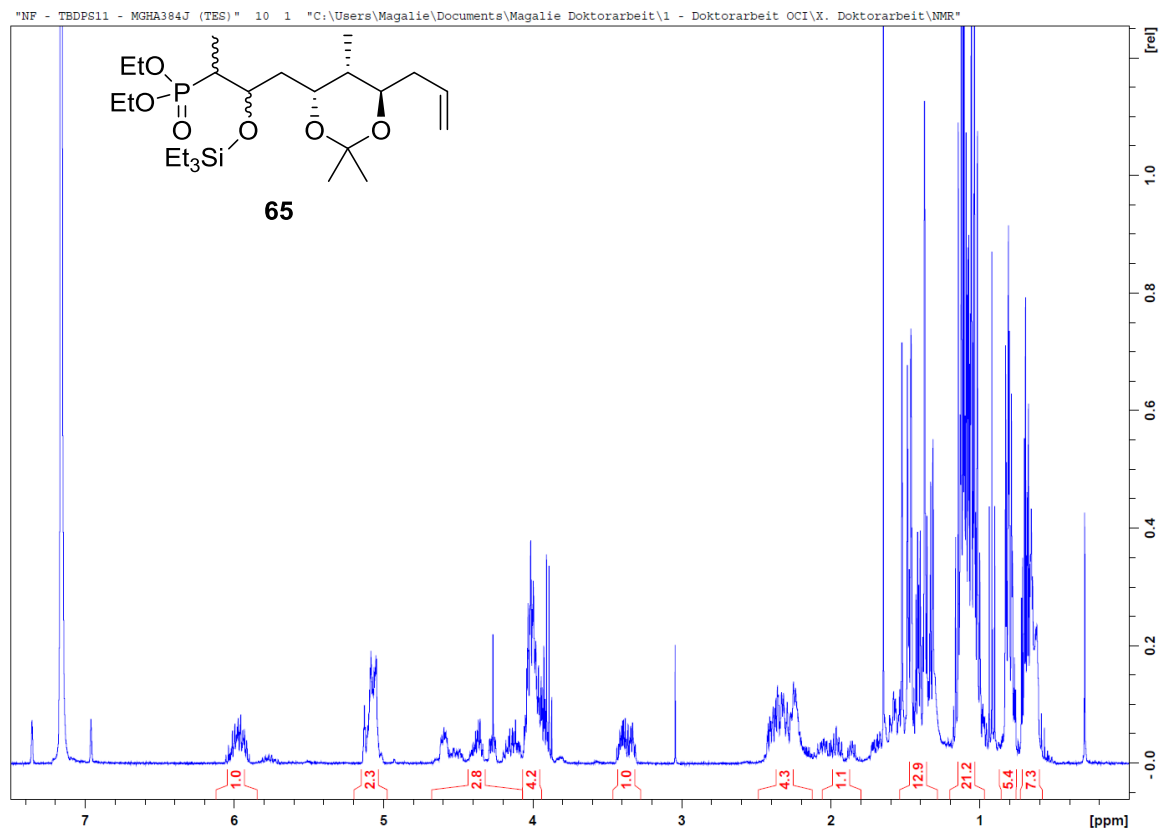
Hydroxyphosphonat **64** (^1H):



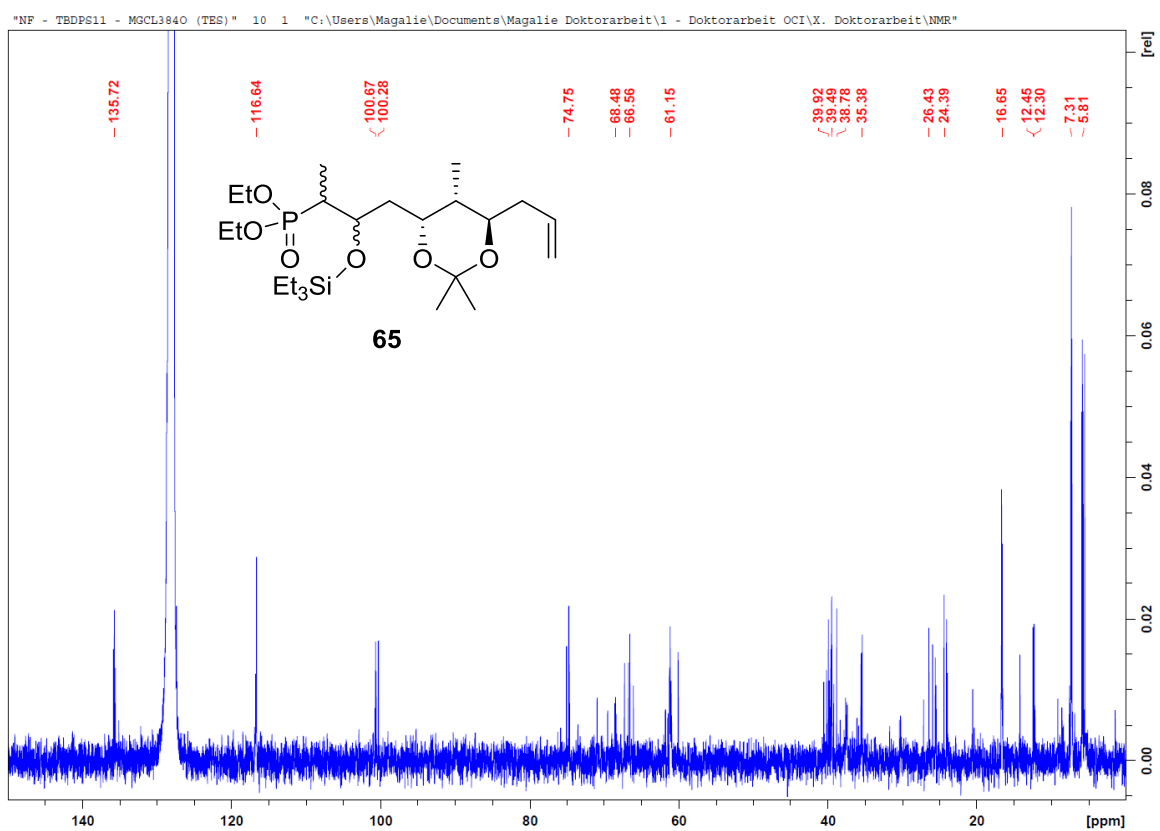
Hydroxyphosphonat **64** (^{13}C):



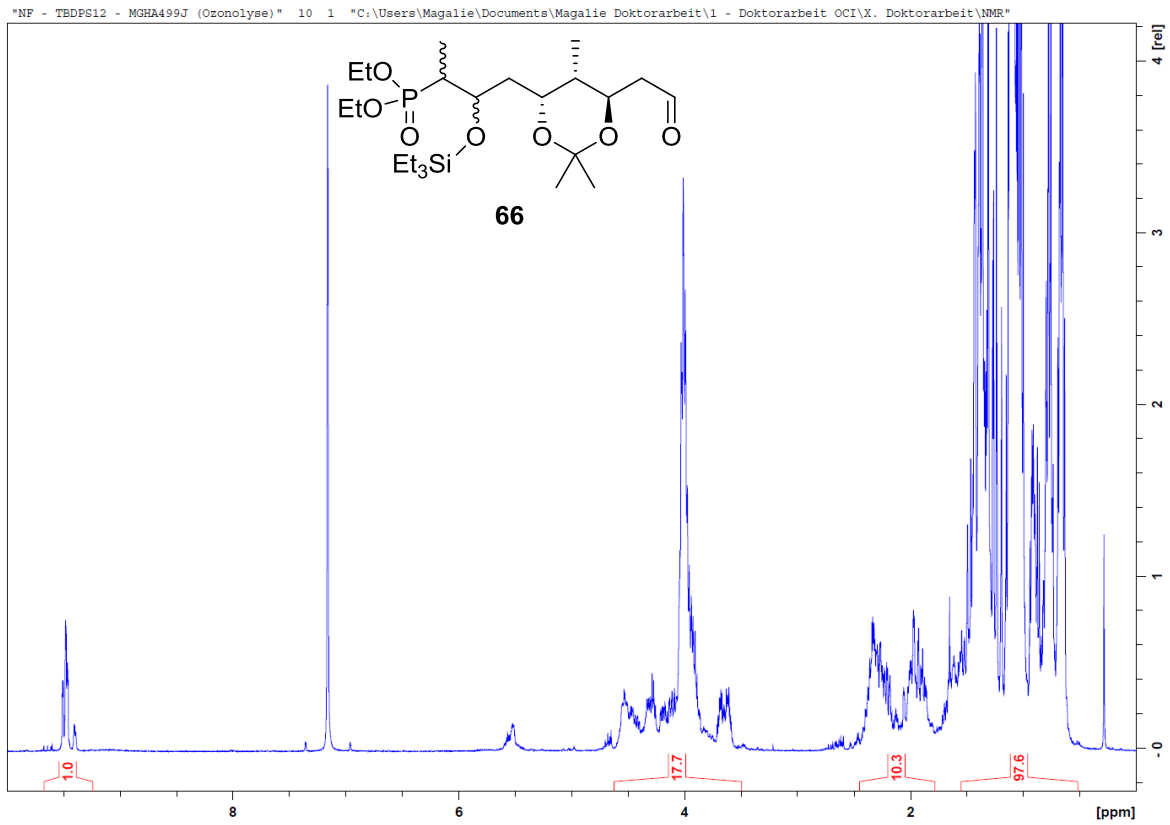
Phosphonat **65** (^1H):



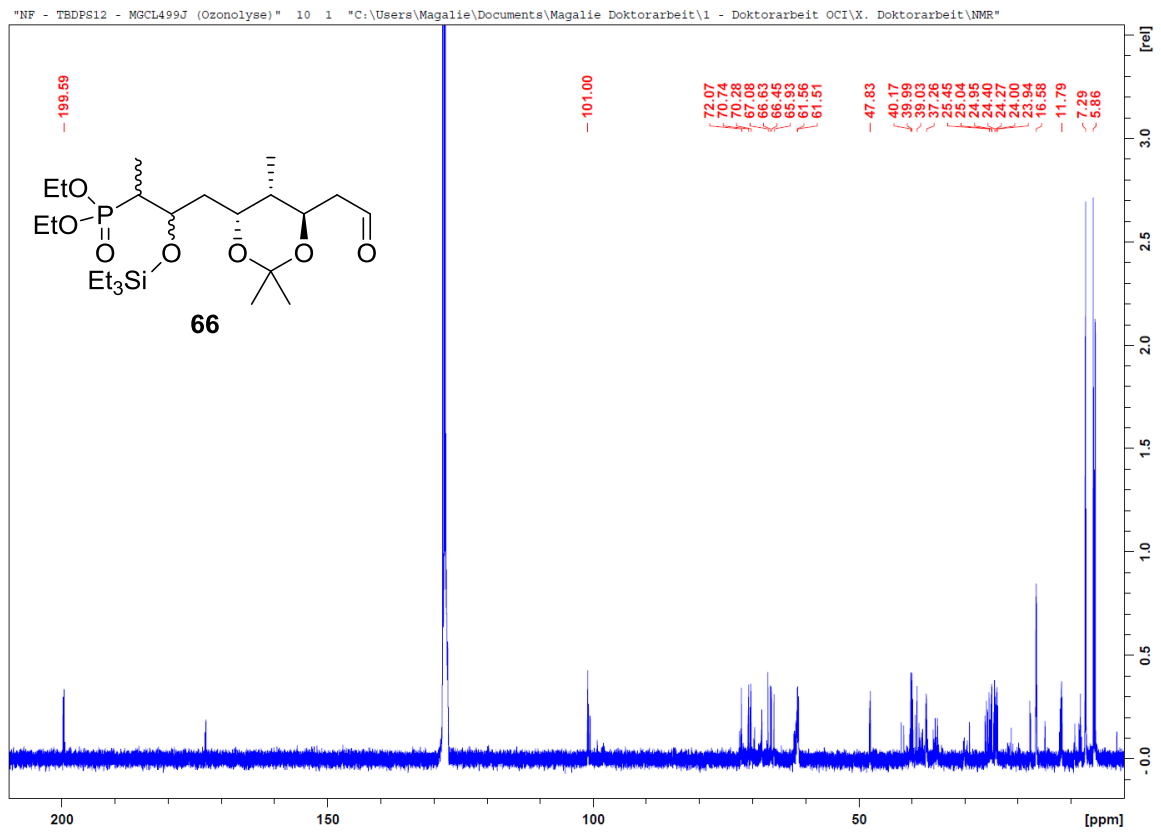
Phosphonat **65** (^{13}C):



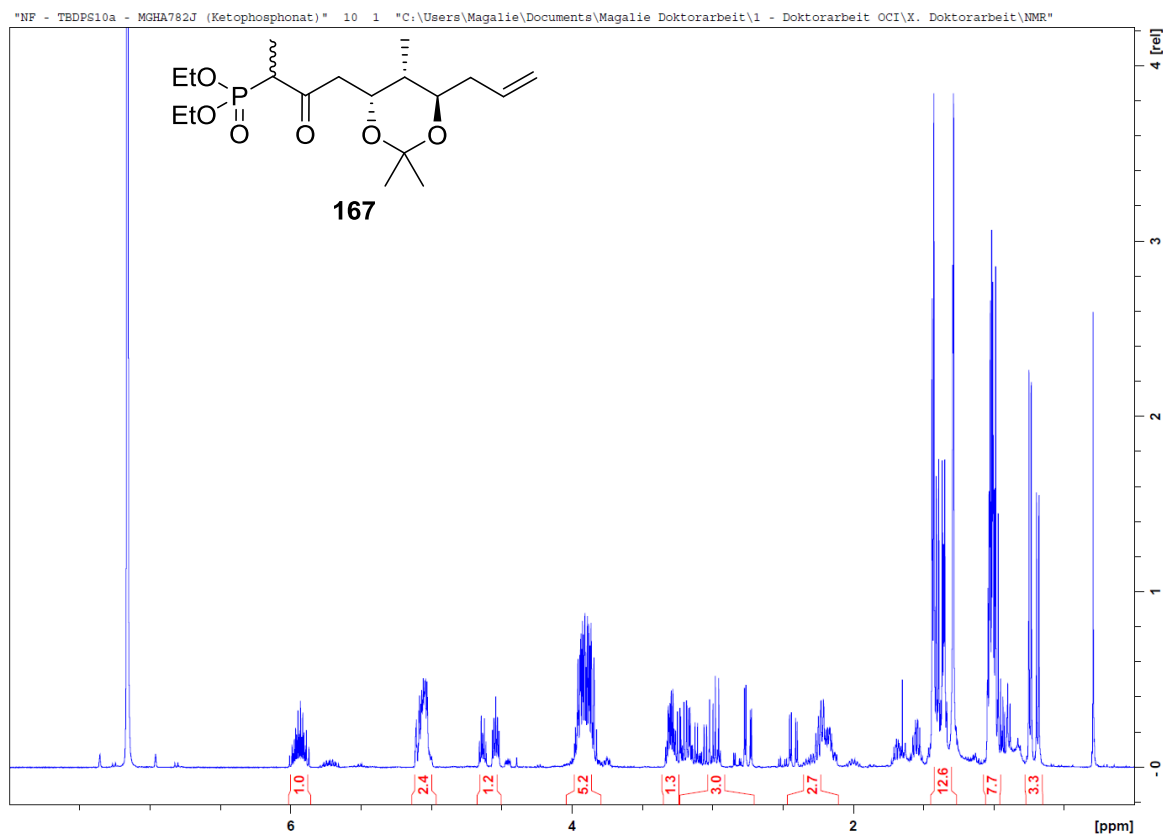
Aldehyd **66** (¹H):



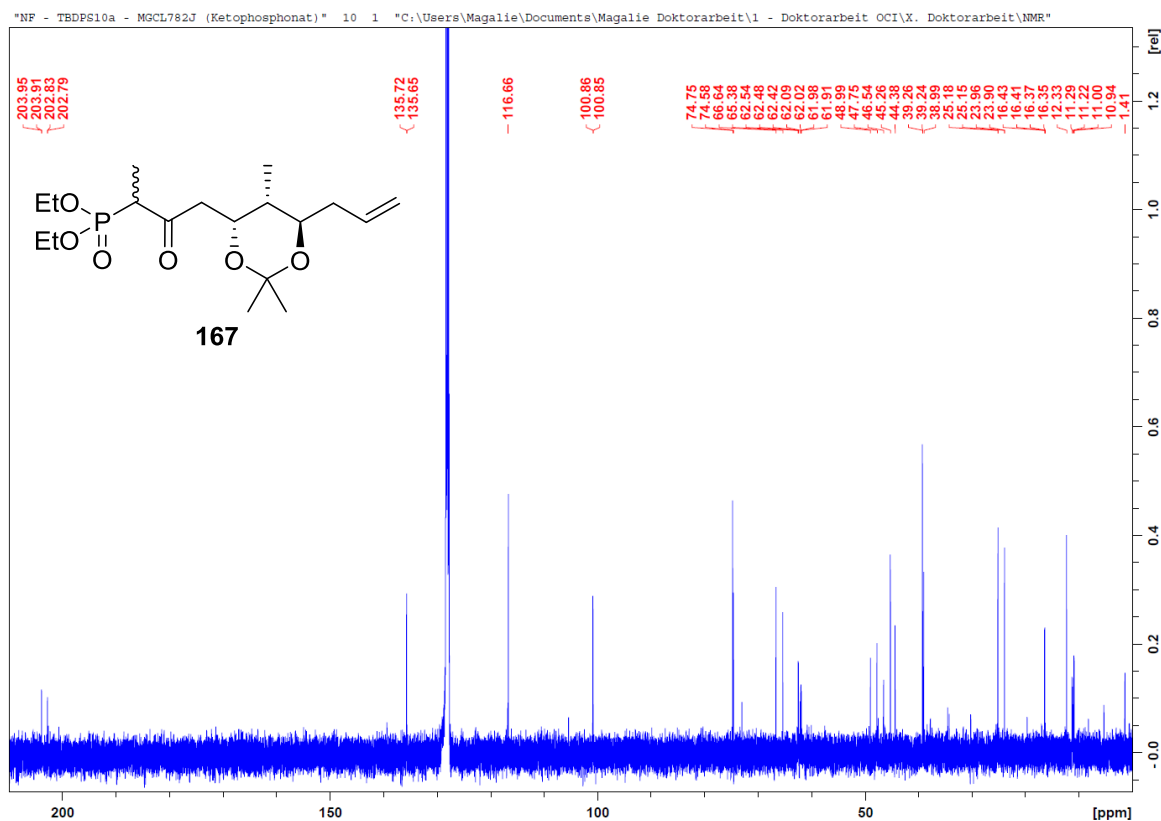
Aldehyd **66** (¹³C):



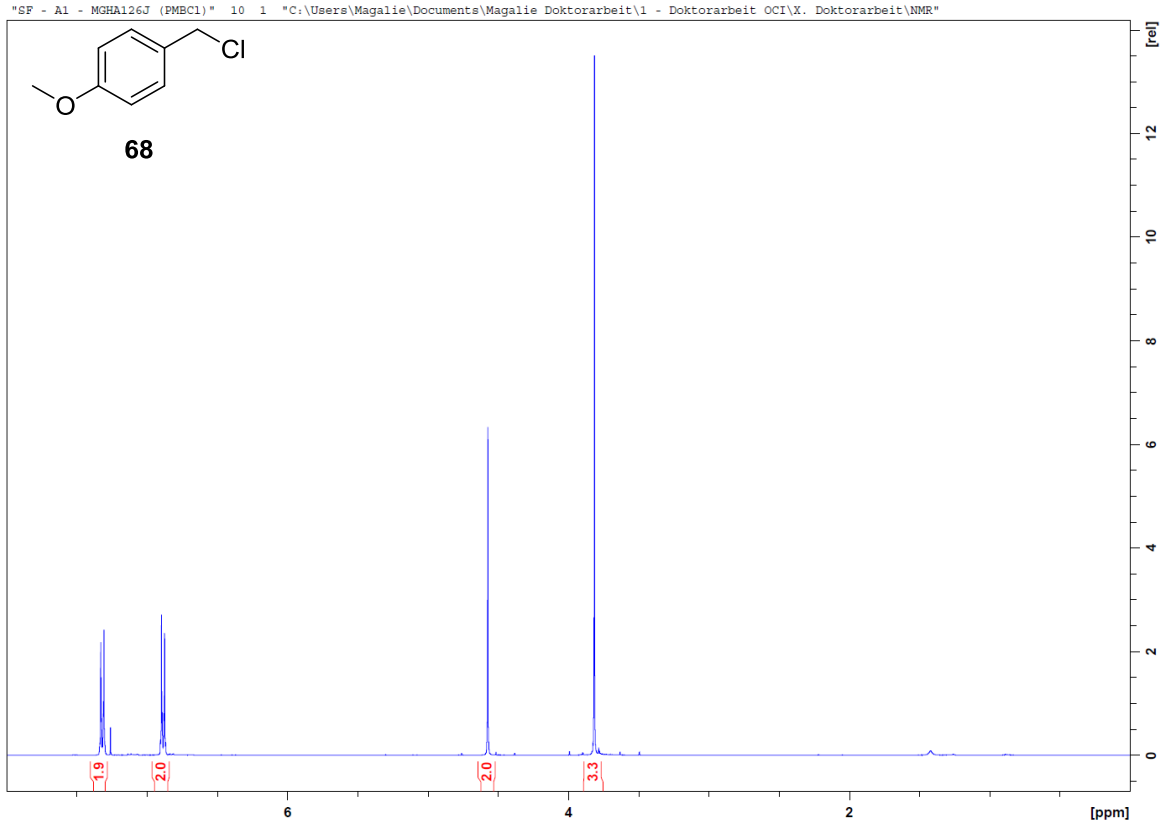
Ketophosphonat **167** (¹H):



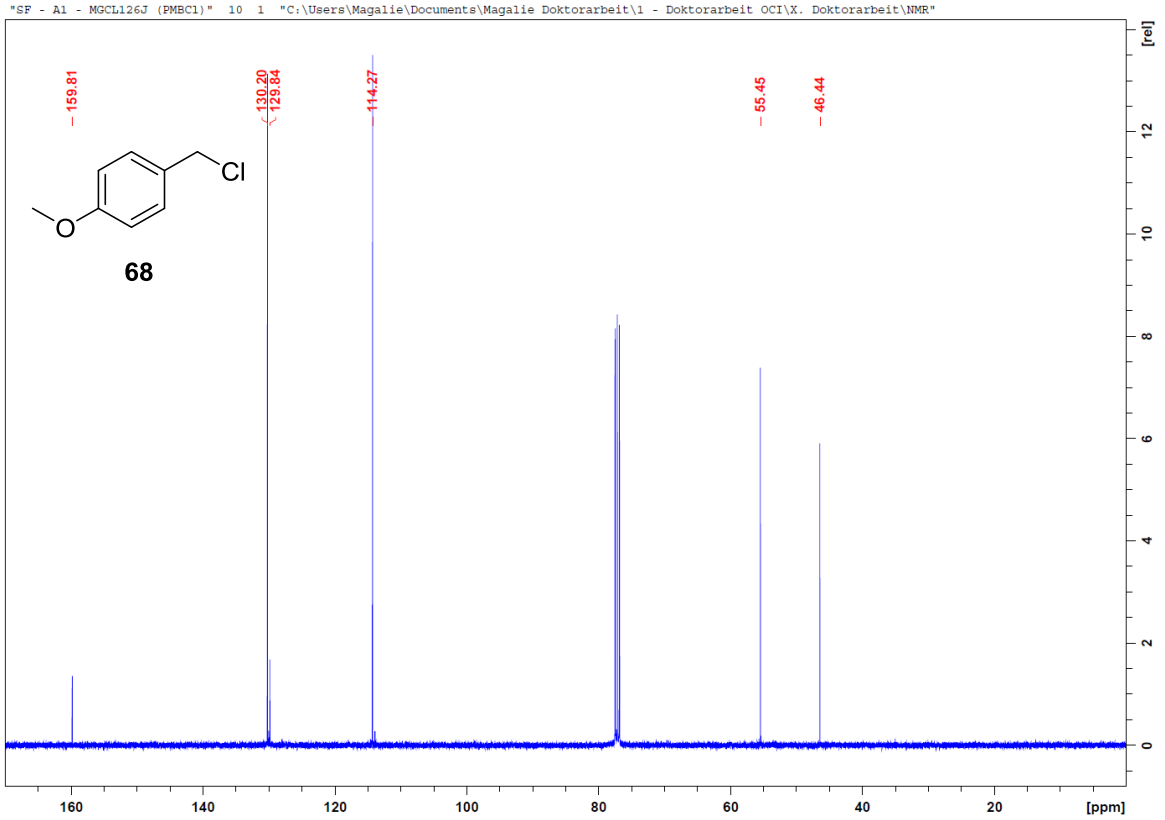
Ketophosphonat **167** (¹³C):

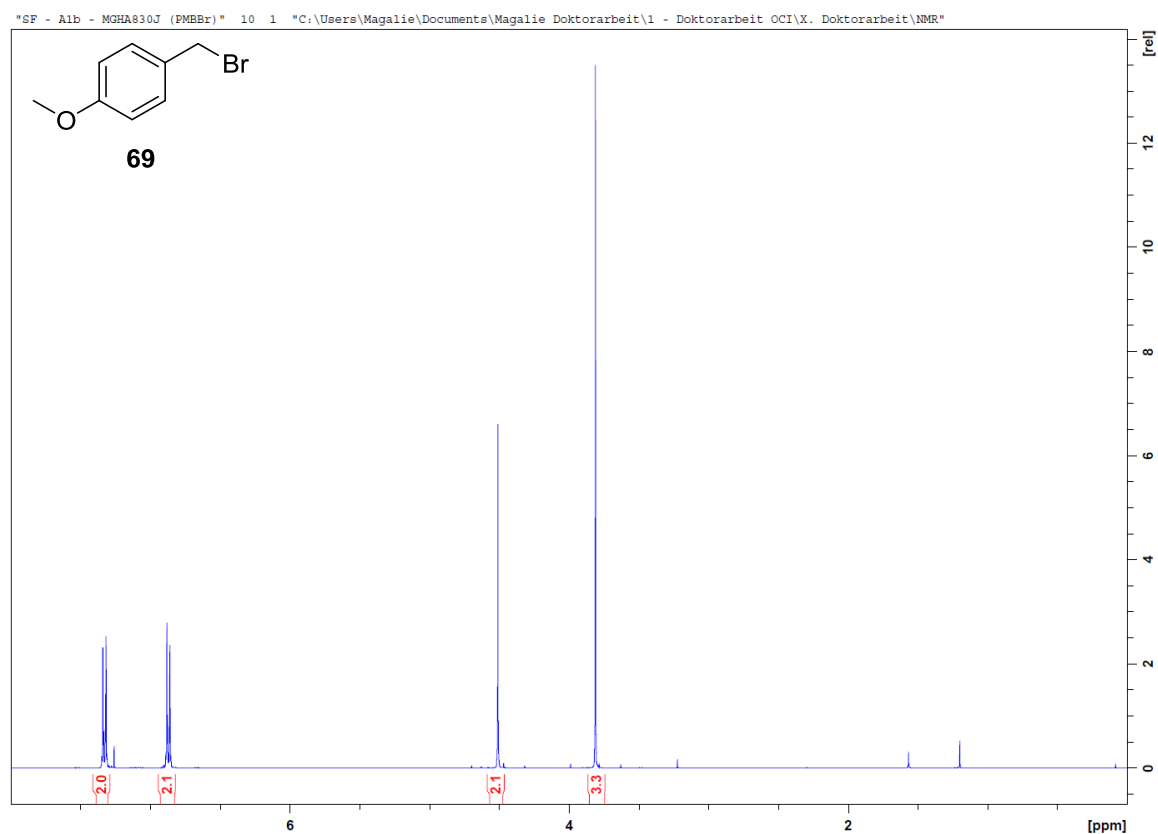
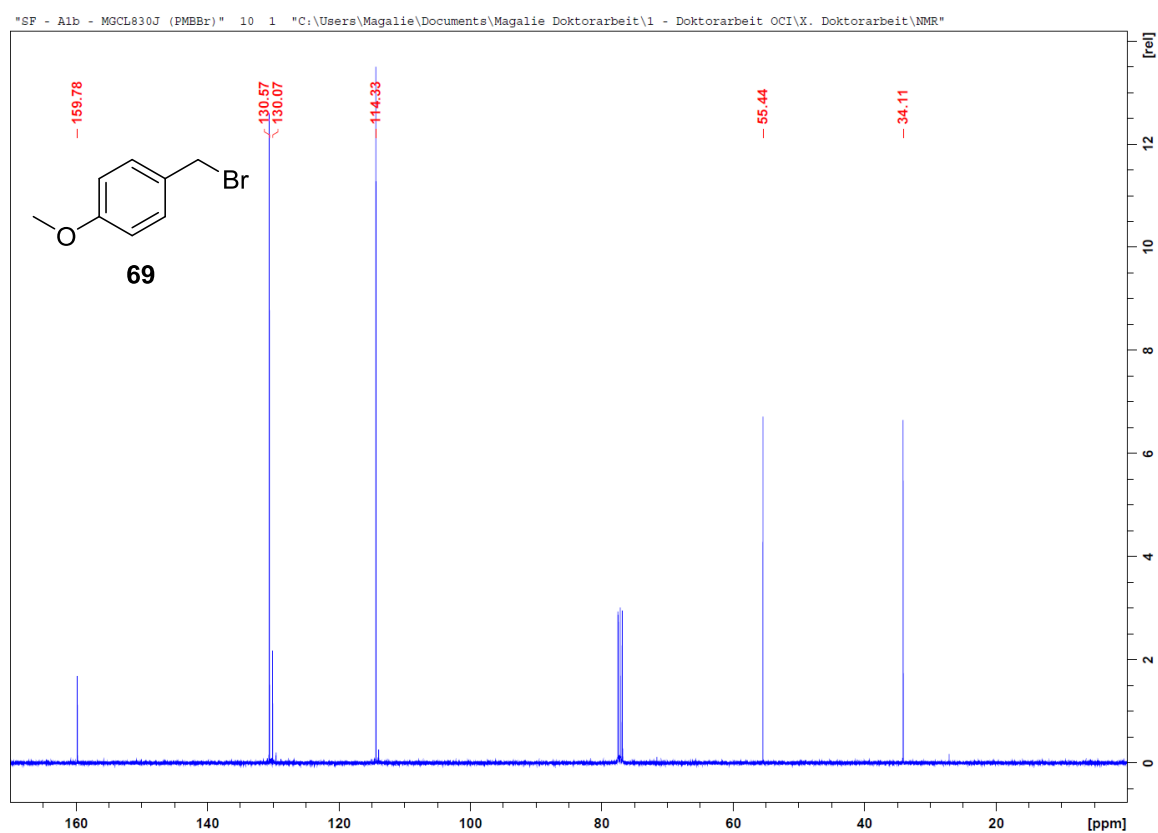


1-(Chlormethyl)-4-methoxybenzol (**68**) (¹H):

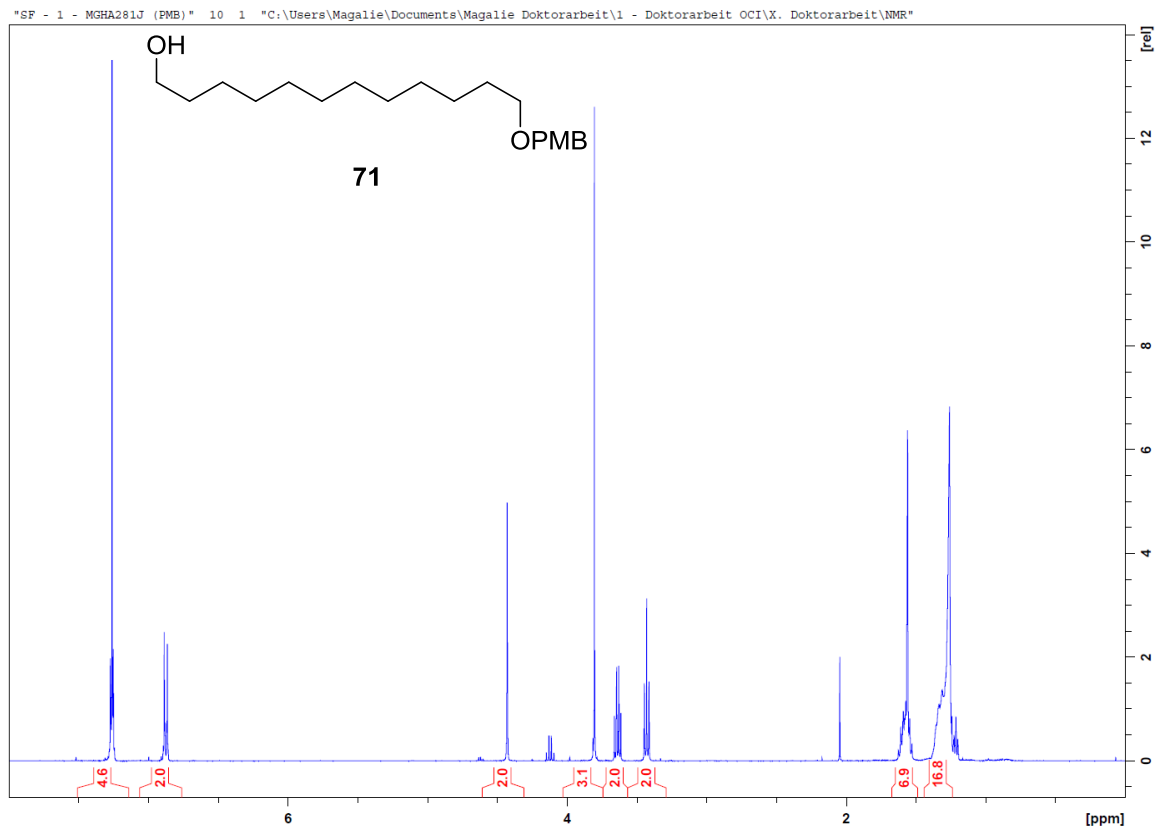


1-(Chlormethyl)-4-methoxybenzol (**68**) (¹³C):

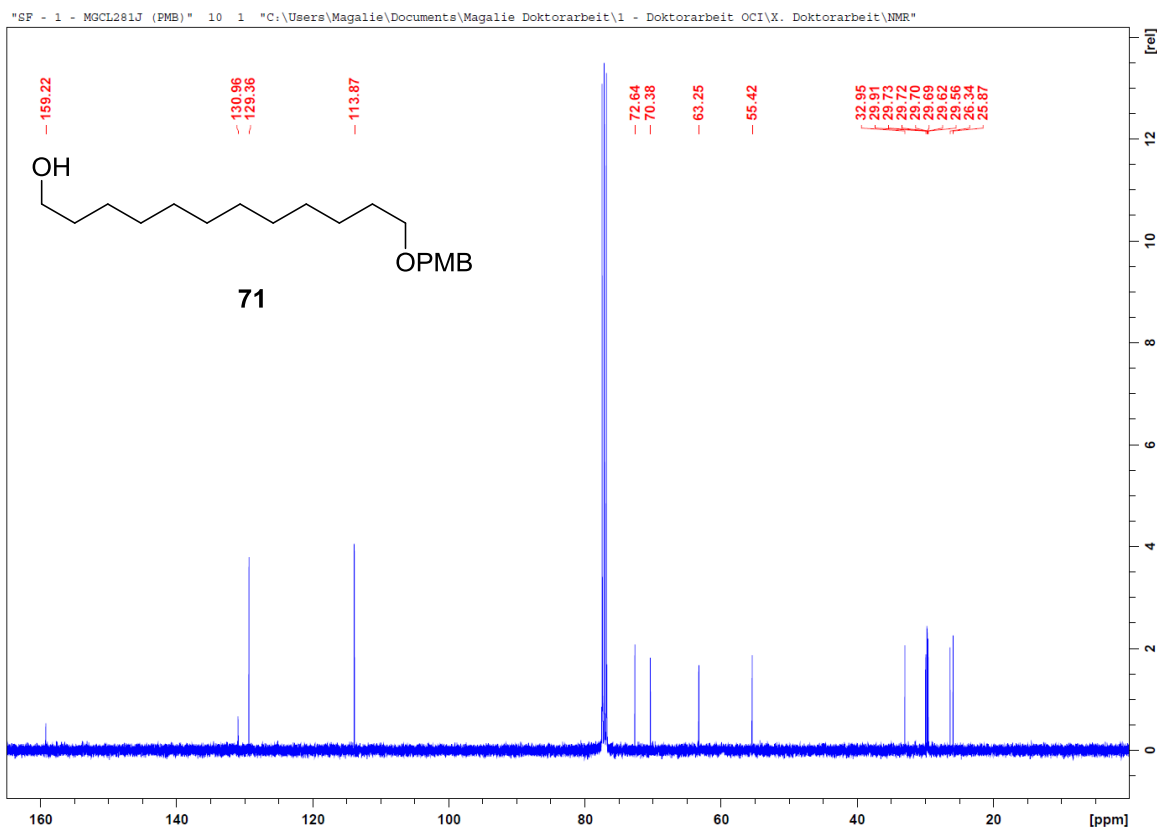


1-(Bromomethyl)-4-methoxybenzol (**69**) (^1H):1-(Bromomethyl)-4-methoxybenzol (**69**) (^{13}C):

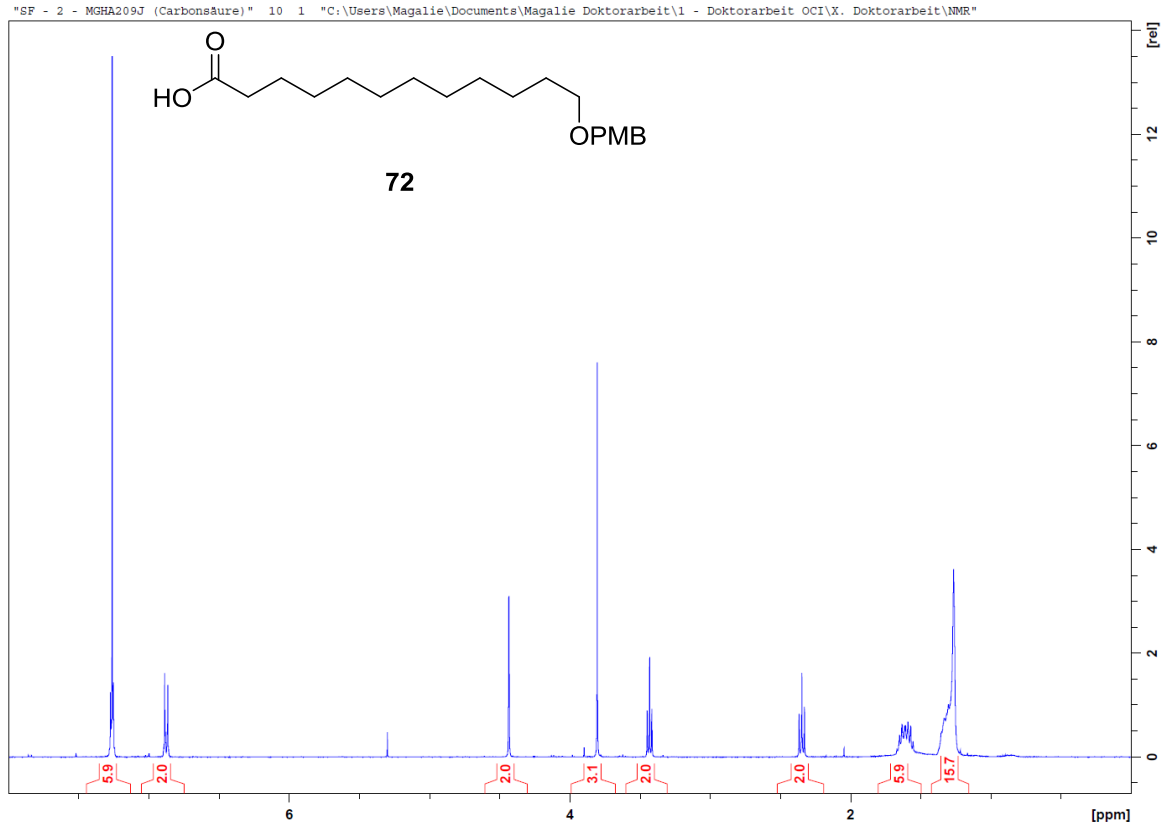
Alkohol **71** (^1H):



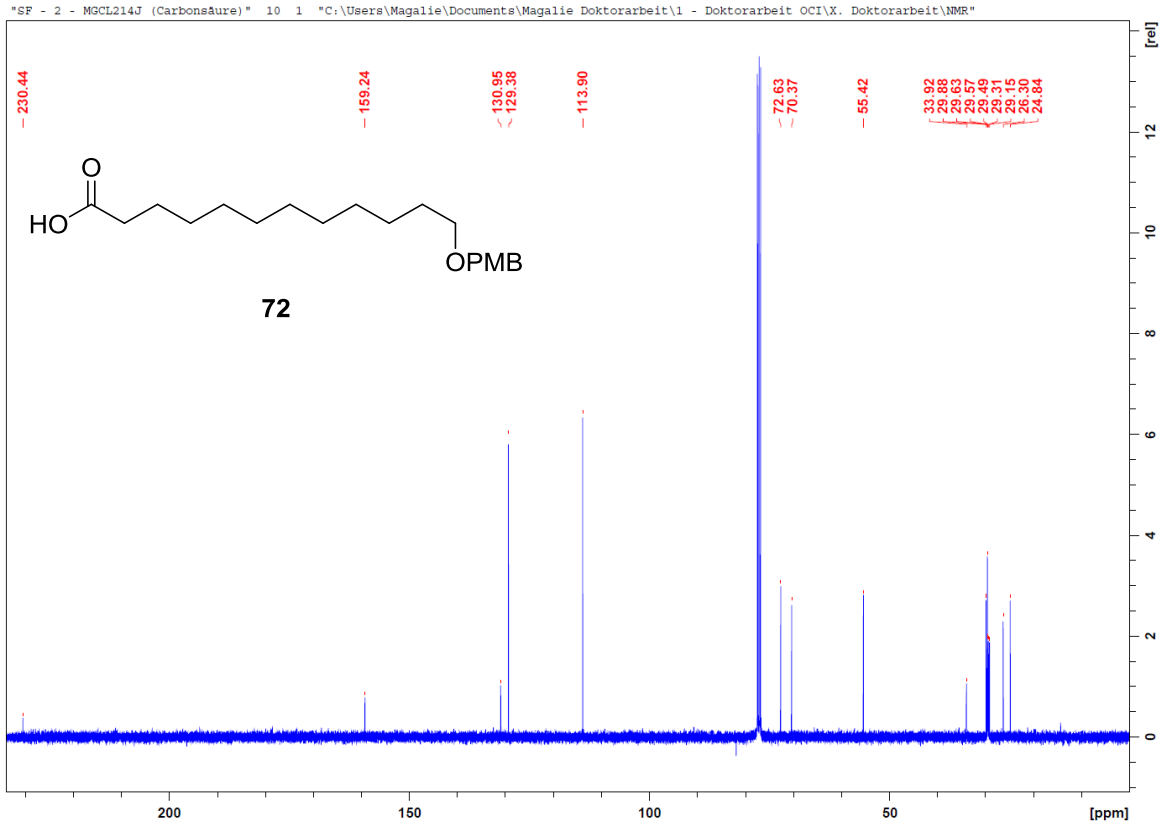
Alkohol **71** (^{13}C):



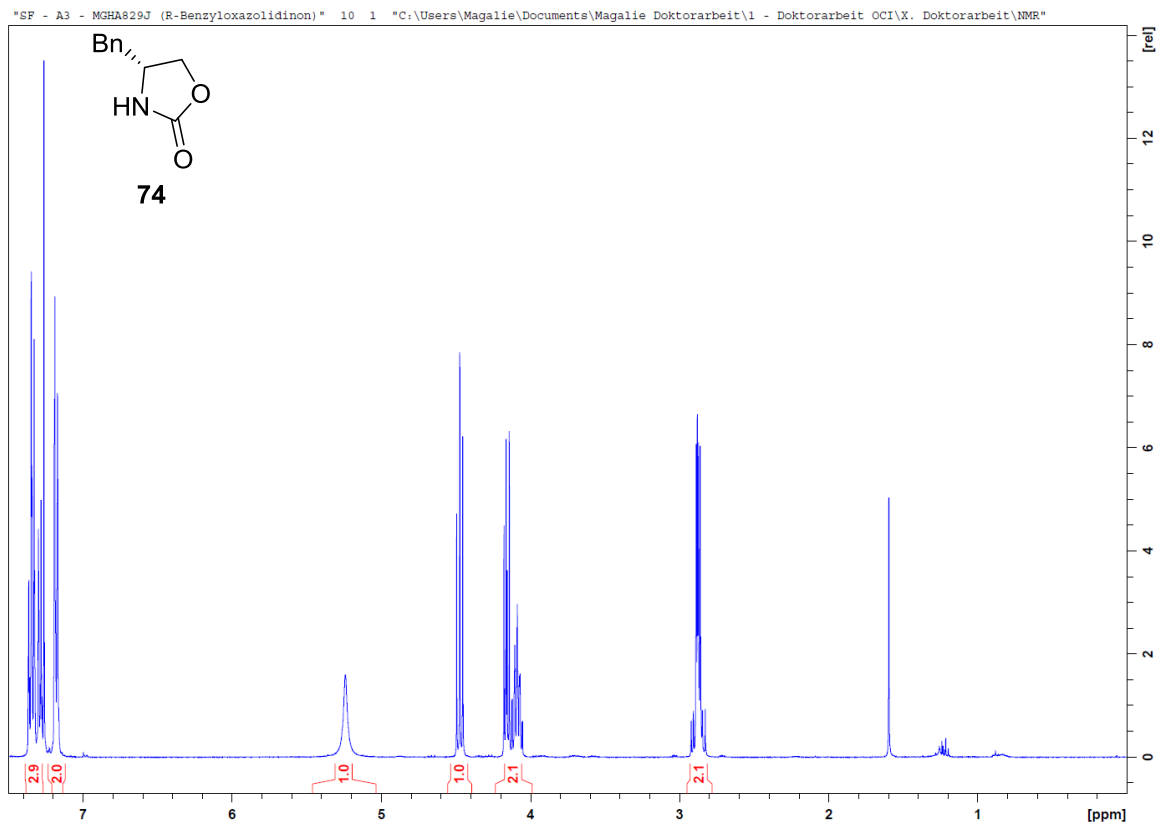
Carbonsäure **72** (^1H):



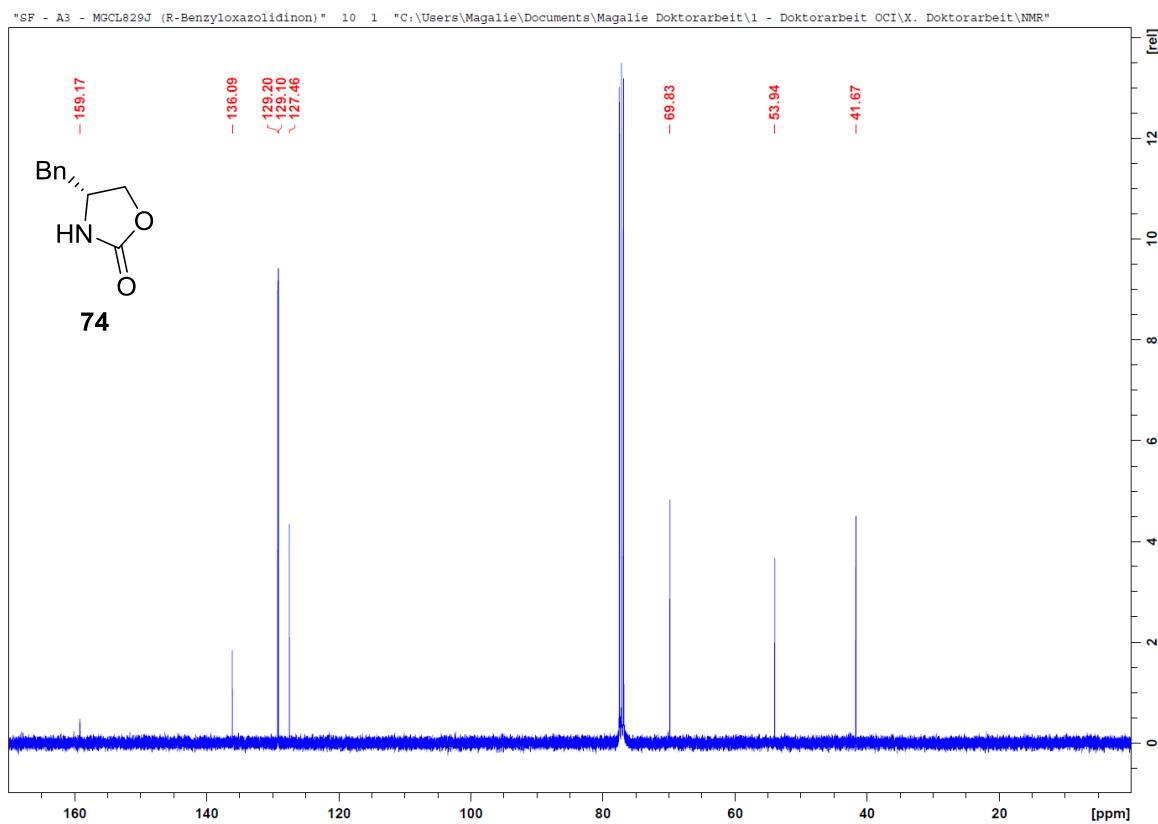
Carbonsäure **72** (^{13}C):



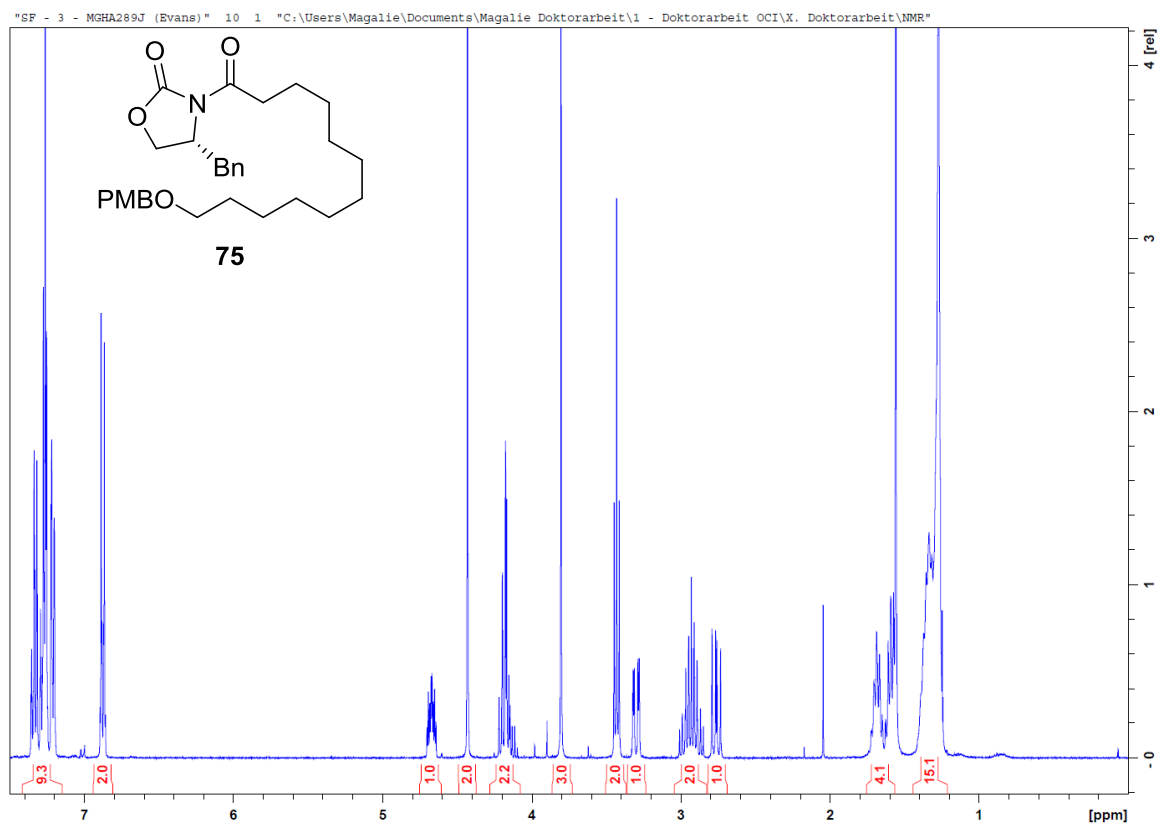
(*R*)-4-Benzyl-2-oxazolidinon (**74**) (¹H):



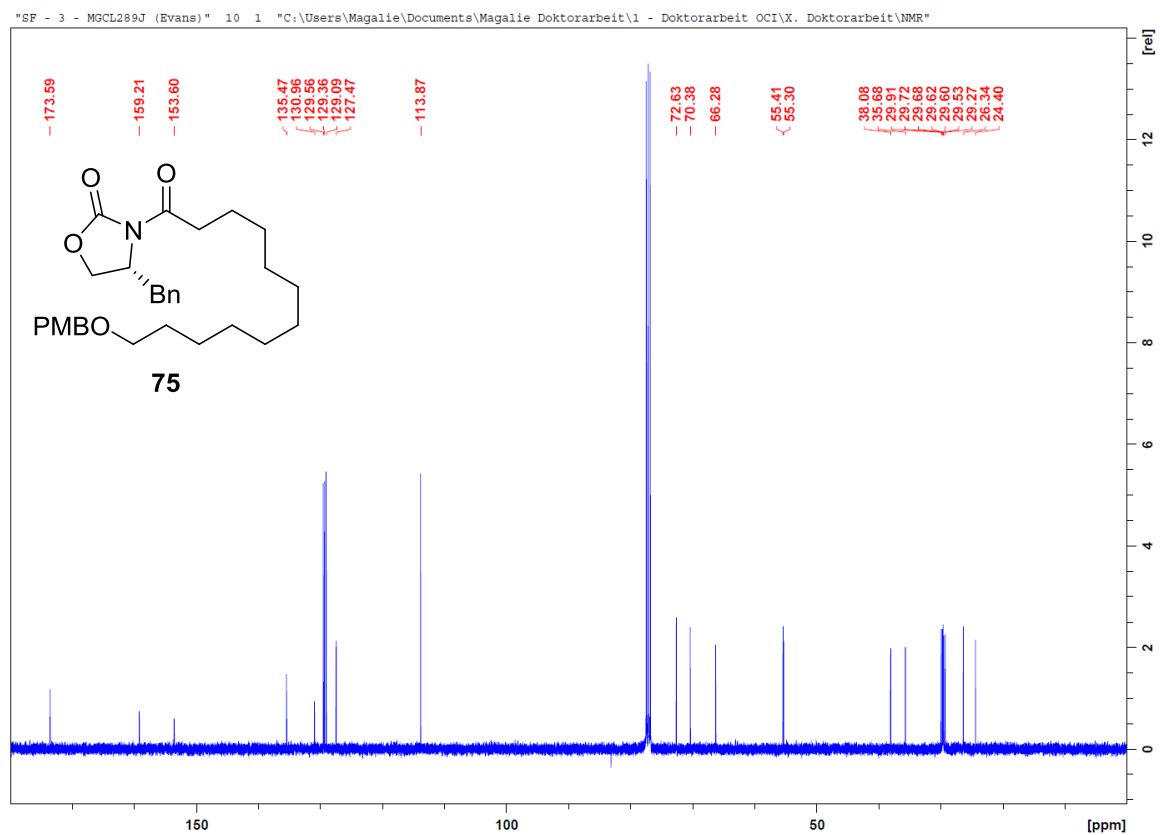
(*R*)-4-Benzyl-2-oxazolidinon (**74**) (¹³C):



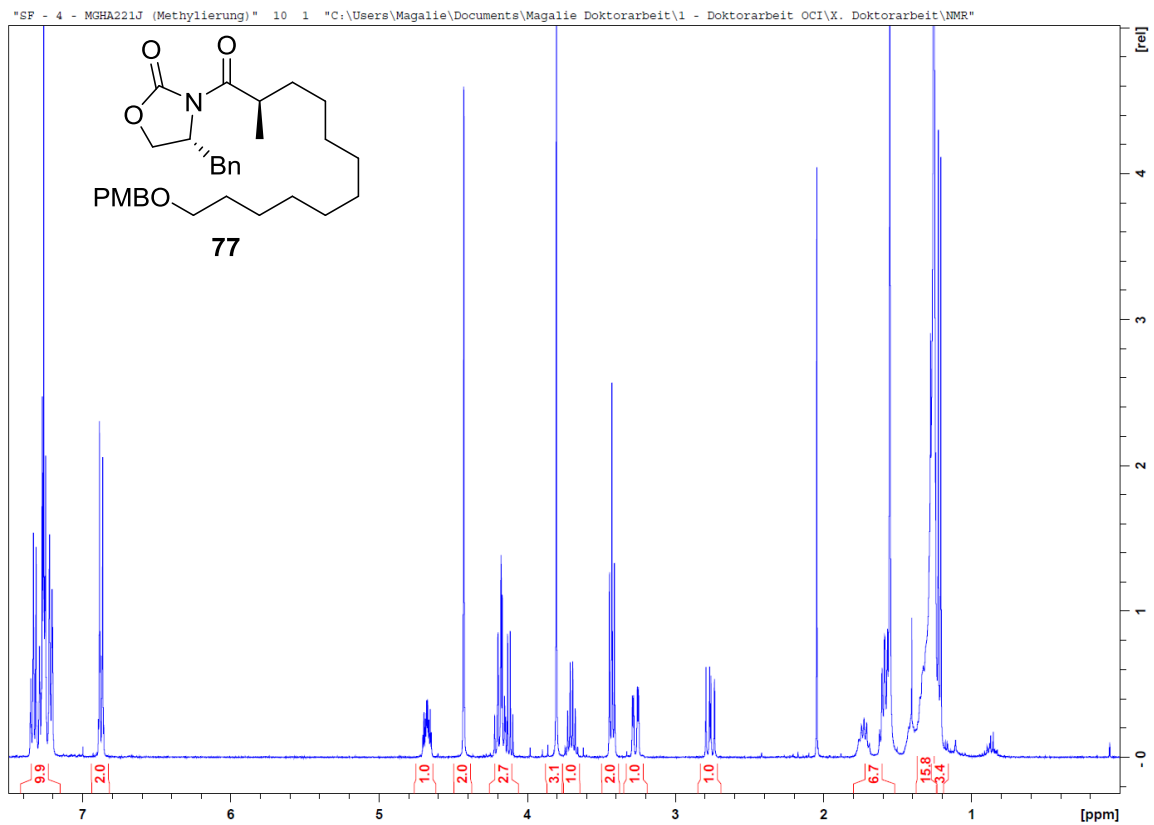
Oxazolidinon **75** (^1H):



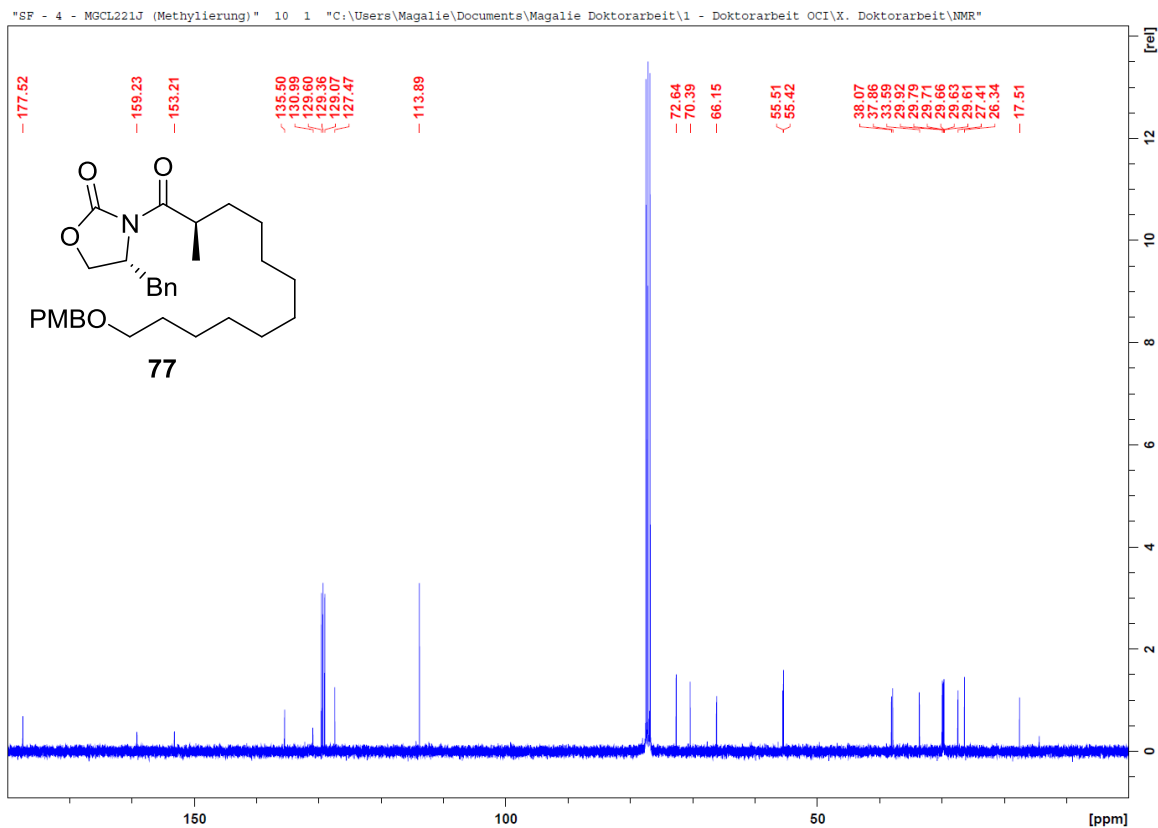
Oxazolidinon **75** (^{13}C):



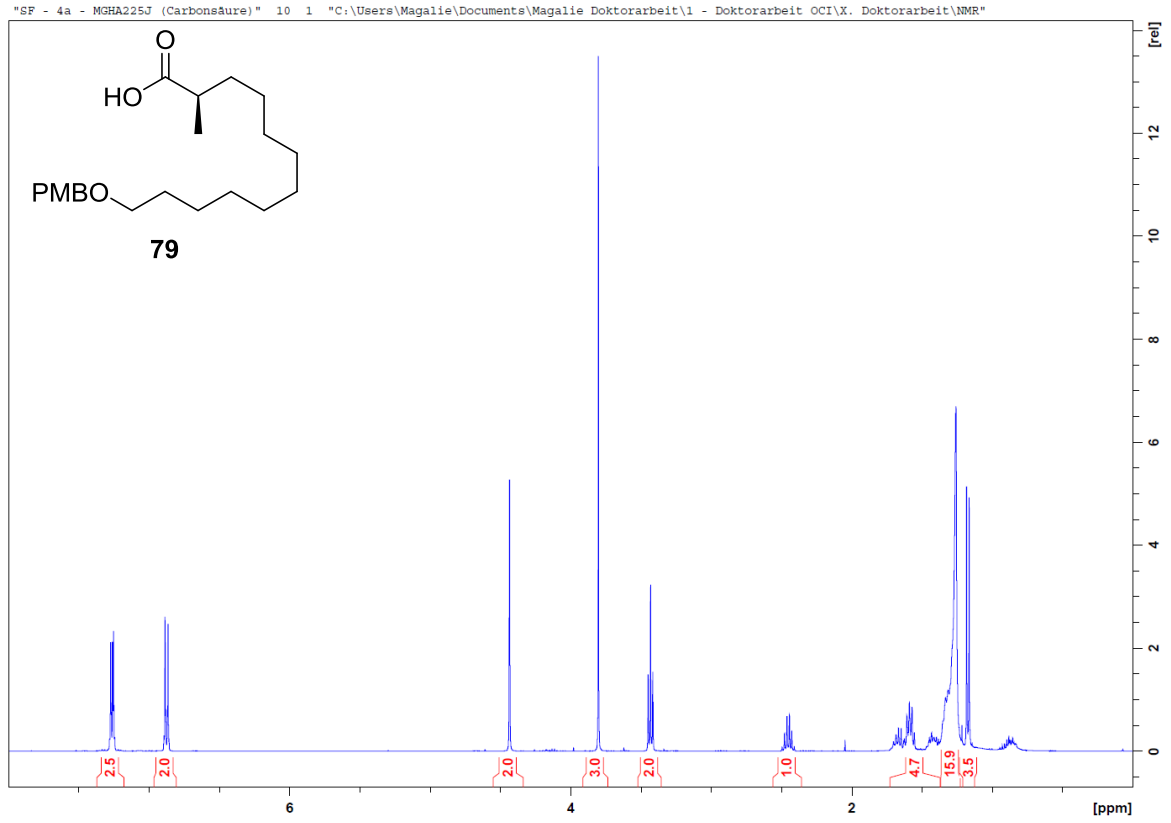
Oxazolidinon **77** (¹H):



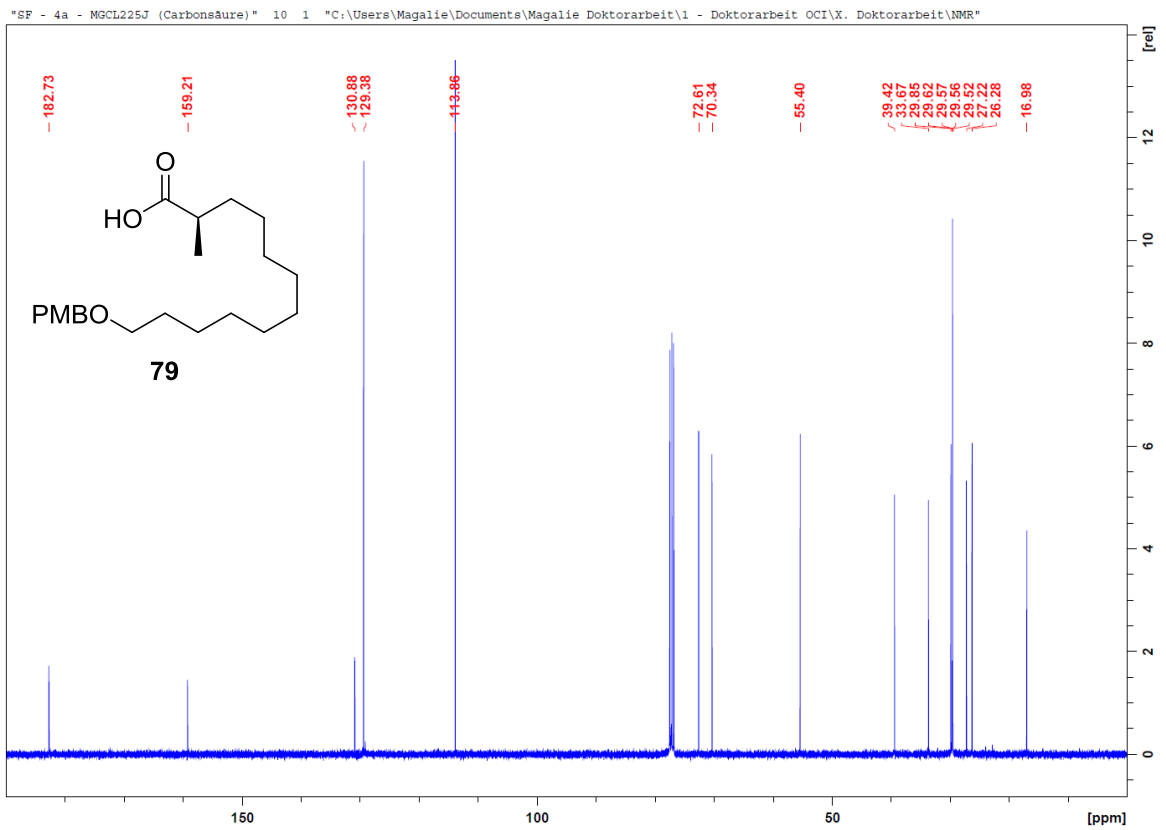
Oxazolidinon **77** (¹³C):



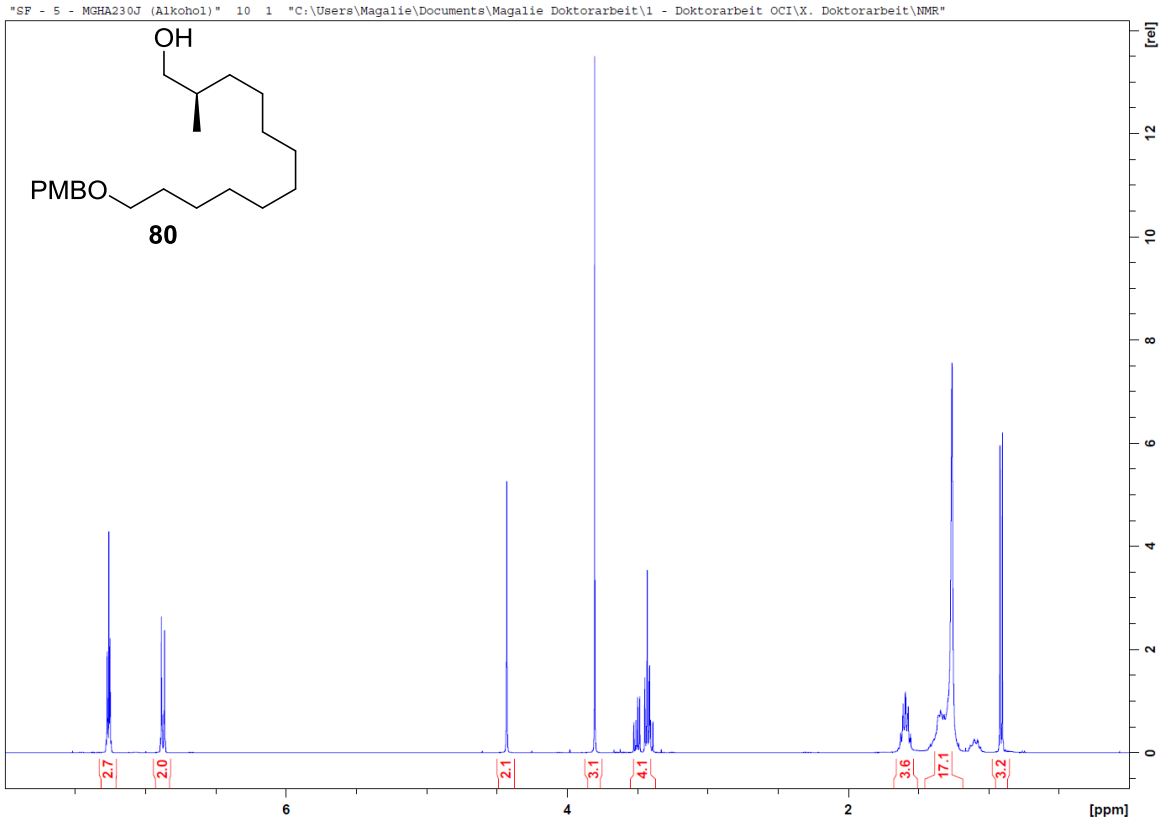
Carbonsäure **79** (^1H):



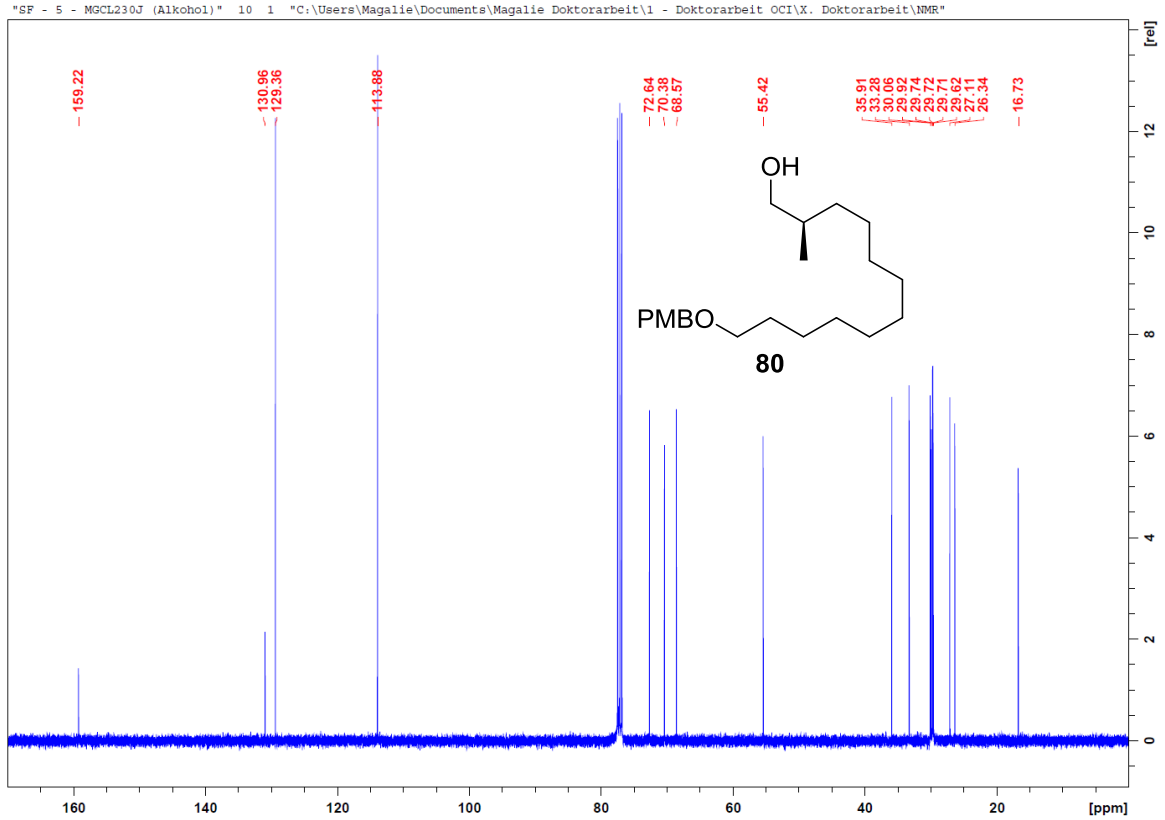
Carbonsäure **79** (^{13}C):



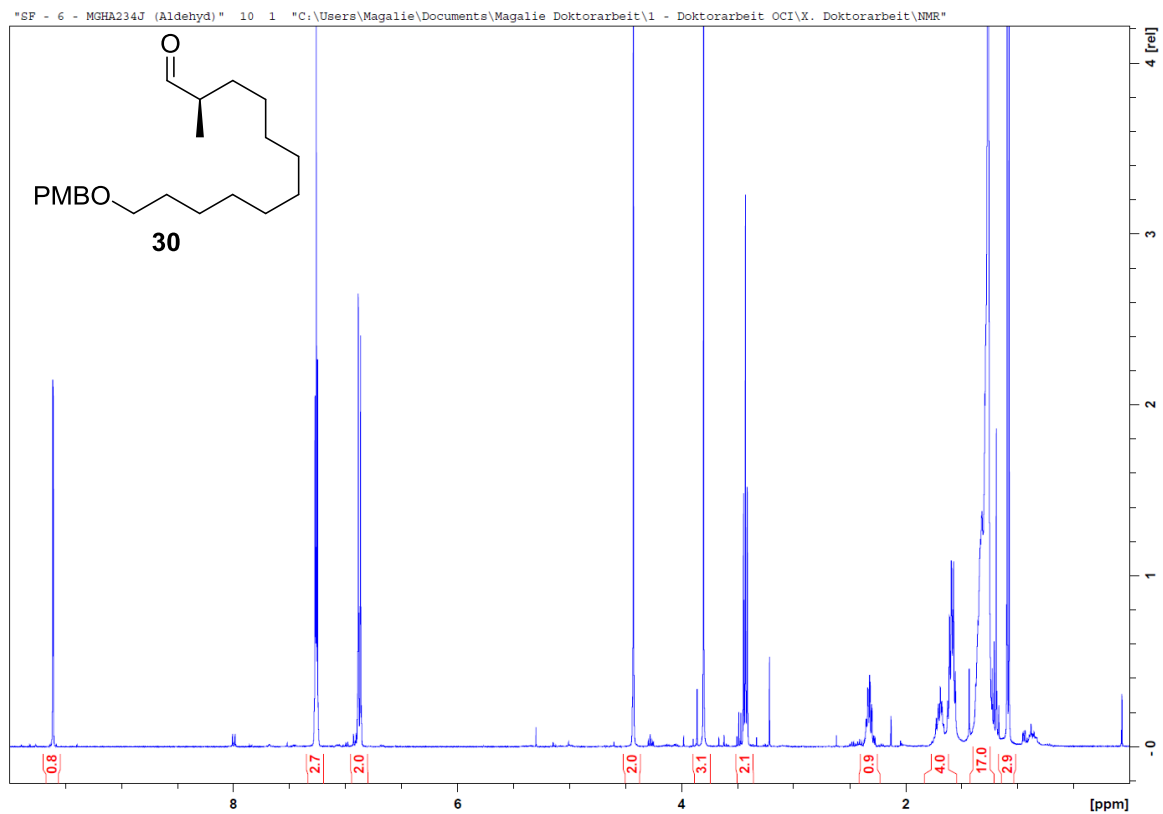
Alkohol **80** (^1H):



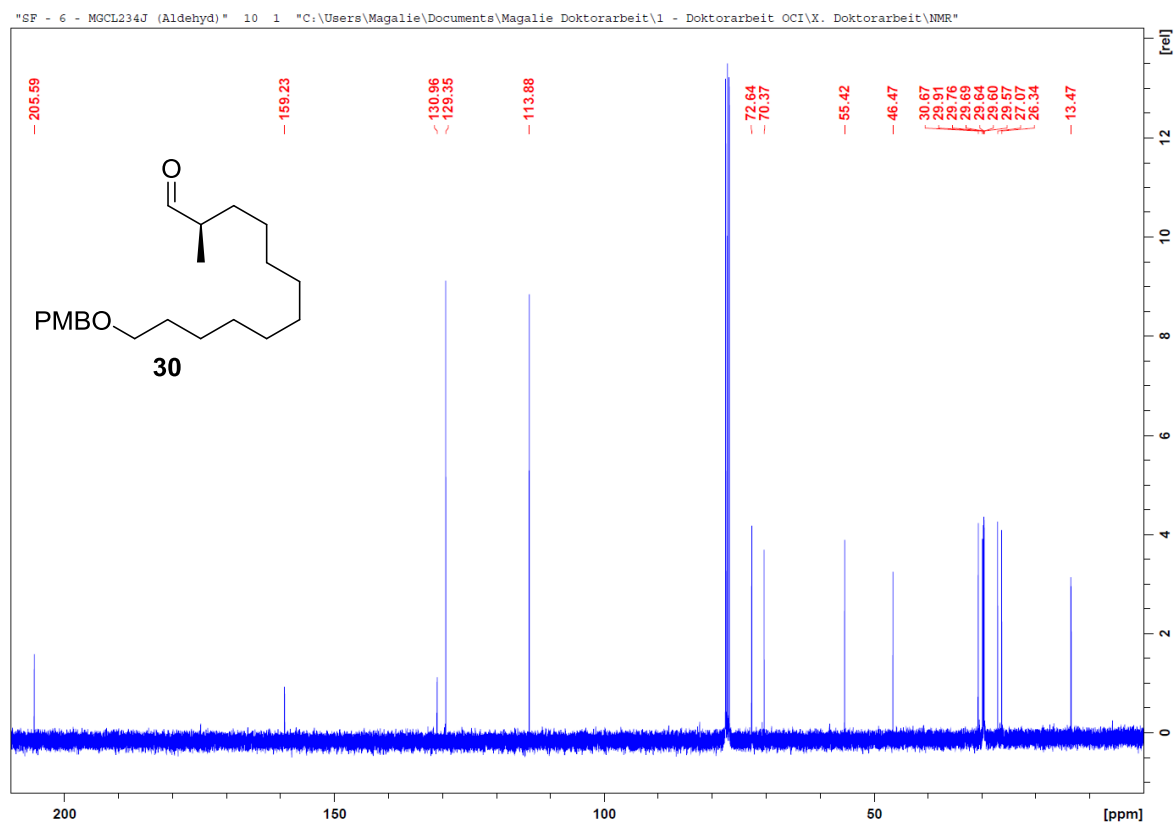
Alkohol **80** (^{13}C):



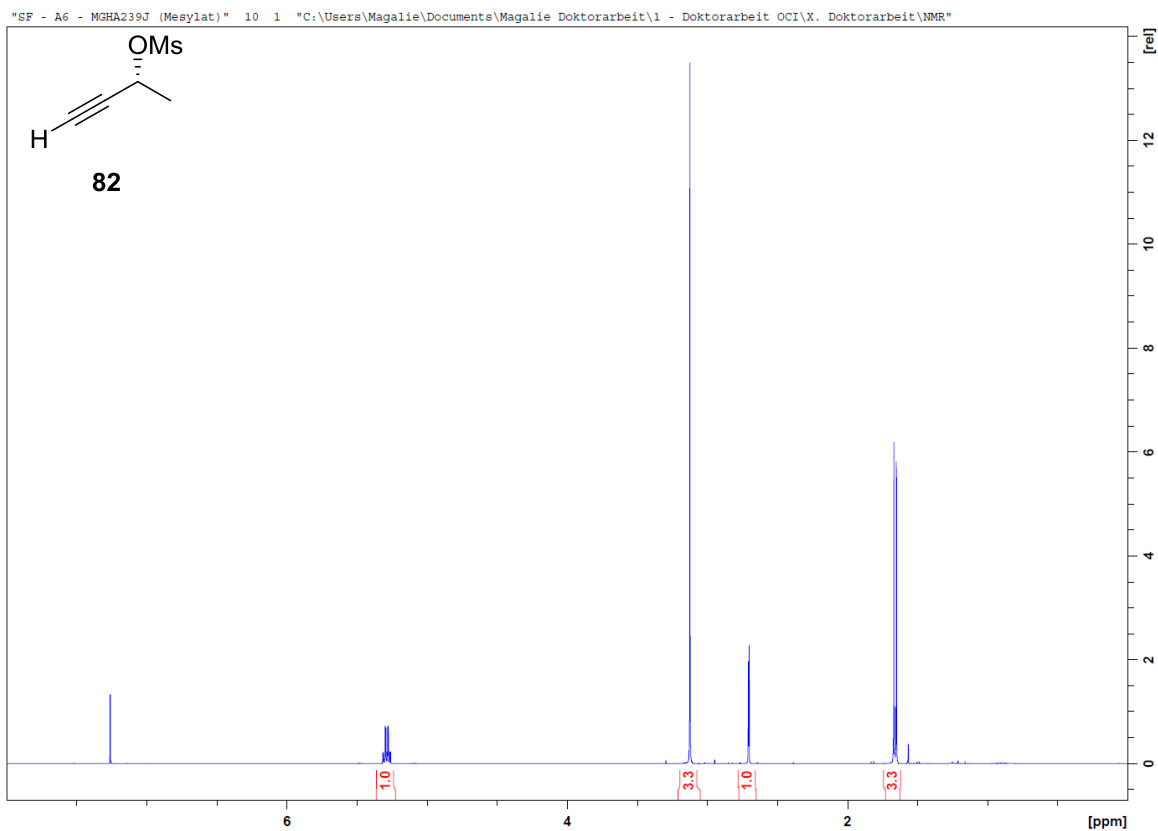
Aldehyd **30** (¹H):



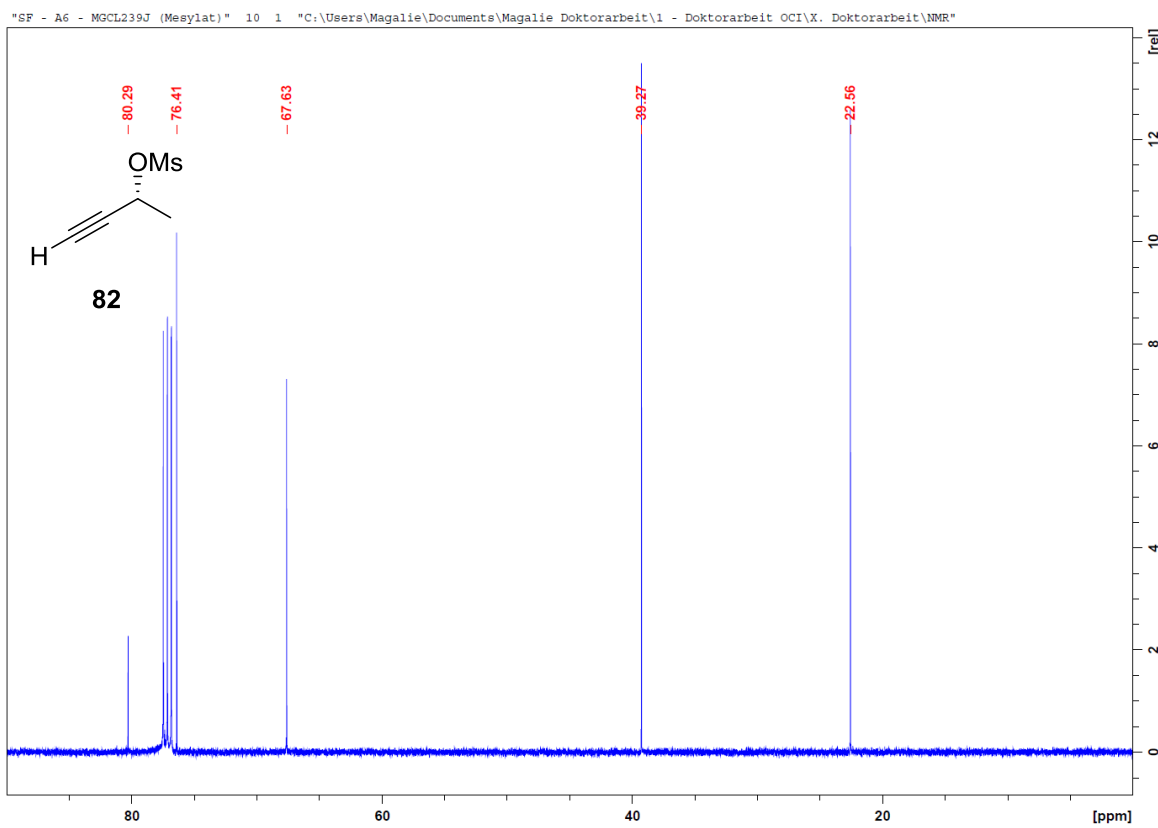
Aldehyd **30** (¹³C):



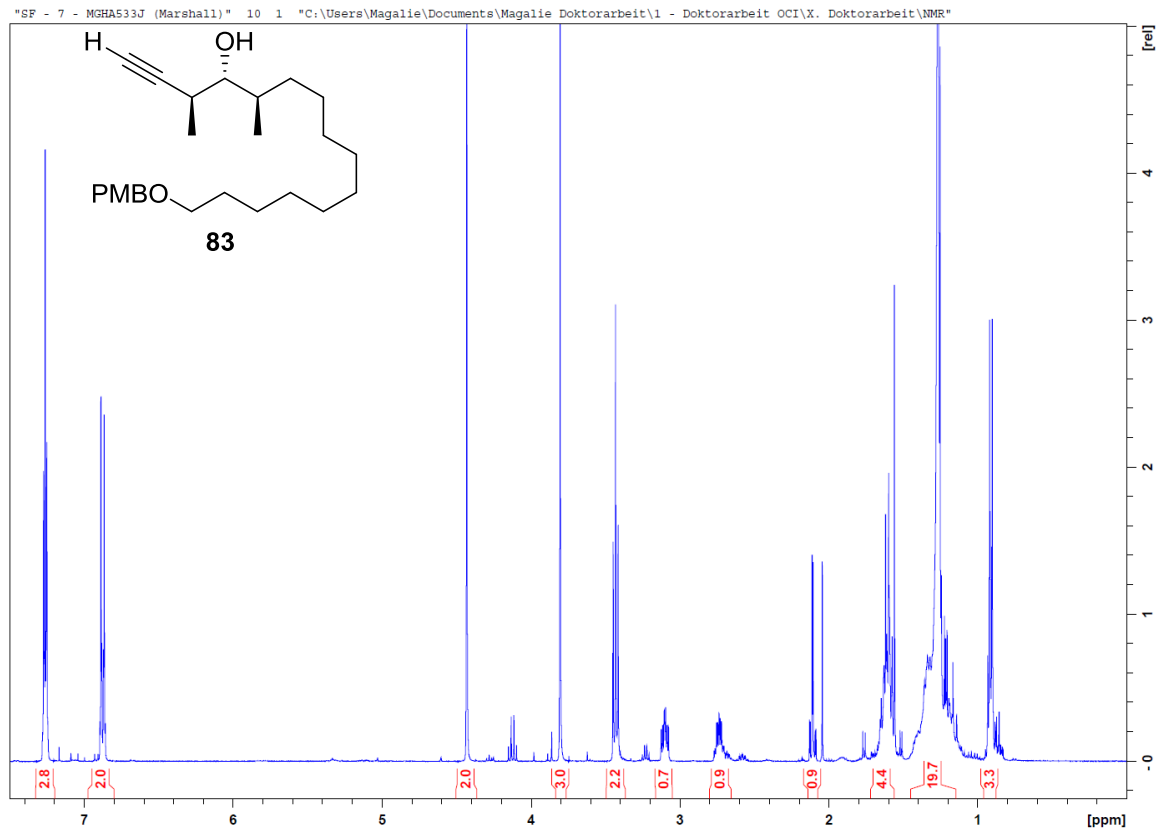
(*R*)-But-3-yn-2-ylmethansulfonat (**82**) (¹H):



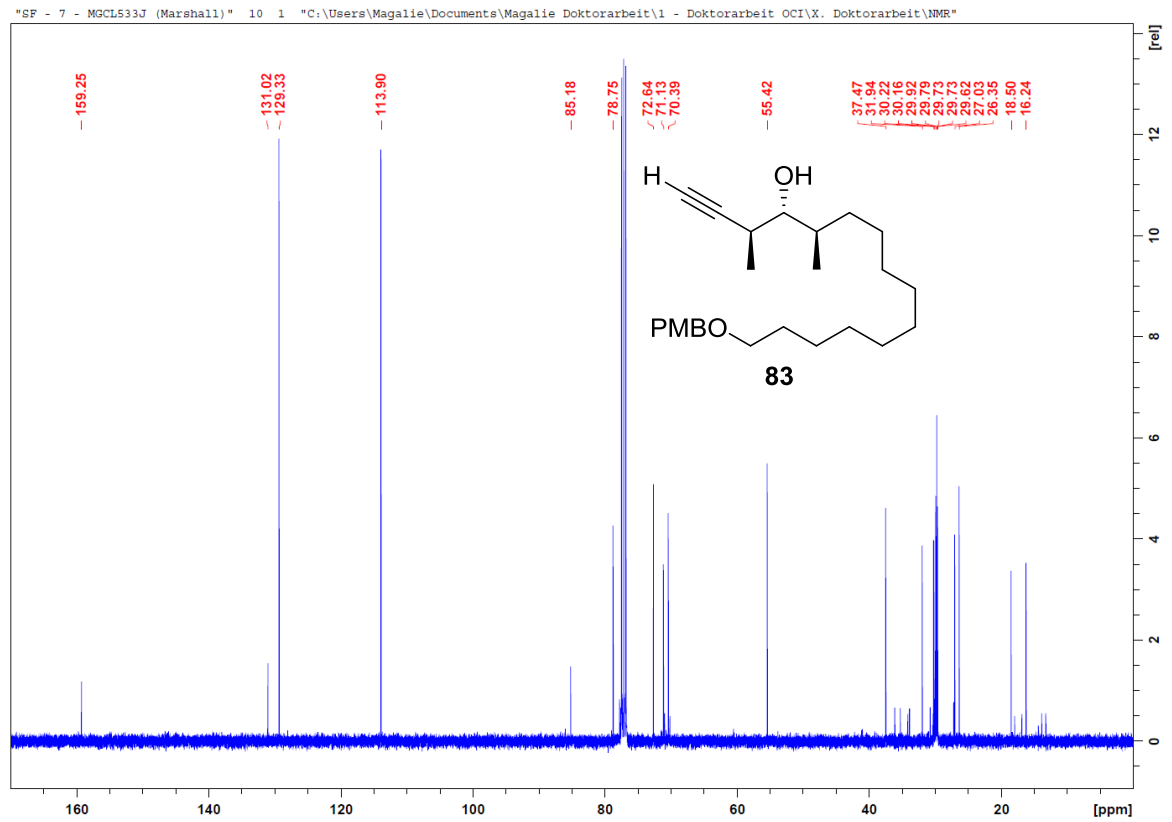
(*R*)-But-3-yn-2-ylmethansulfonat (**82**) (¹³C):



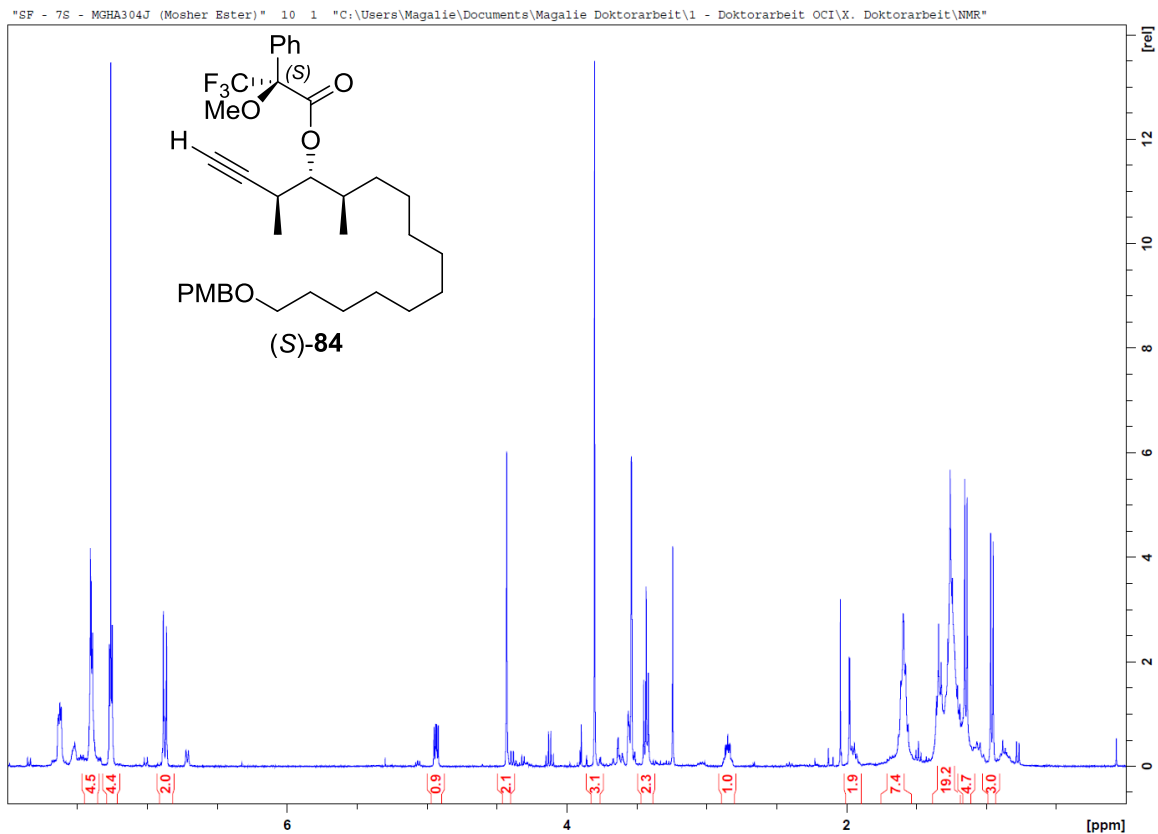
anti,anti-Marshall-Produkt **83** (^1H):



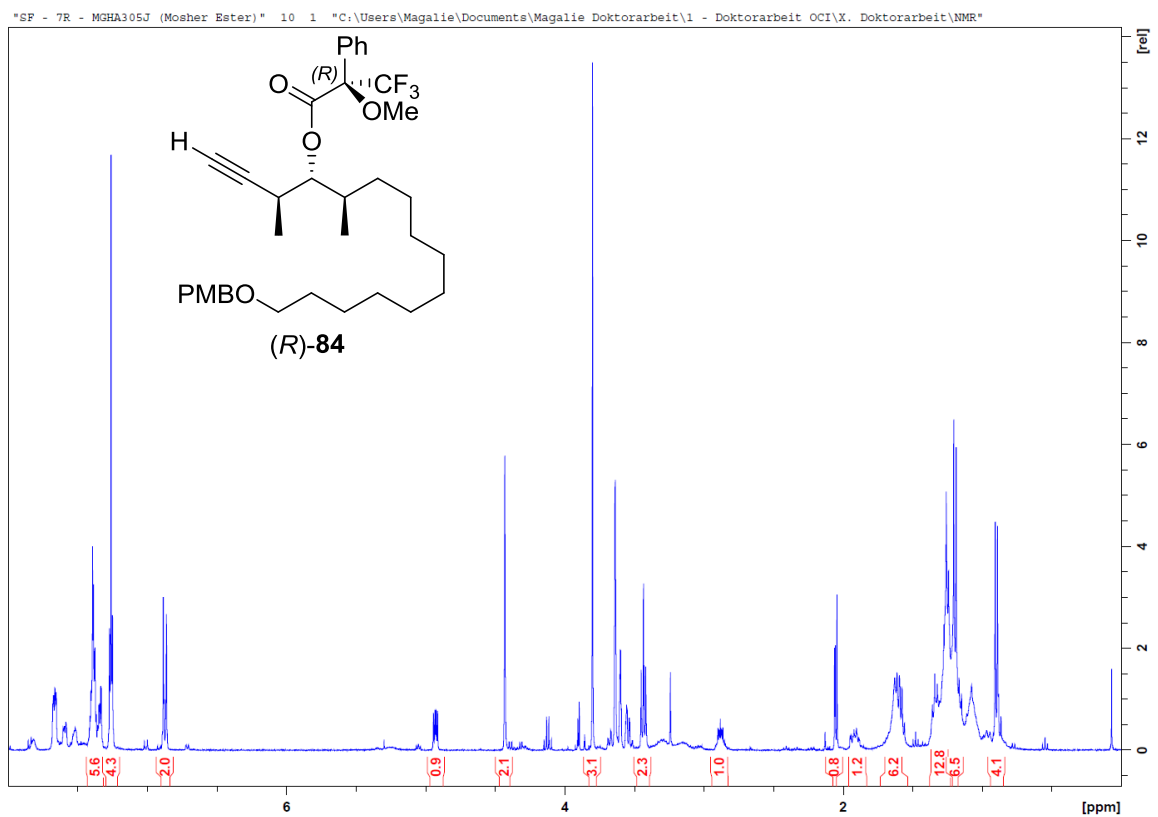
anti,anti-Marshall-Produkt **83** (^{13}C):



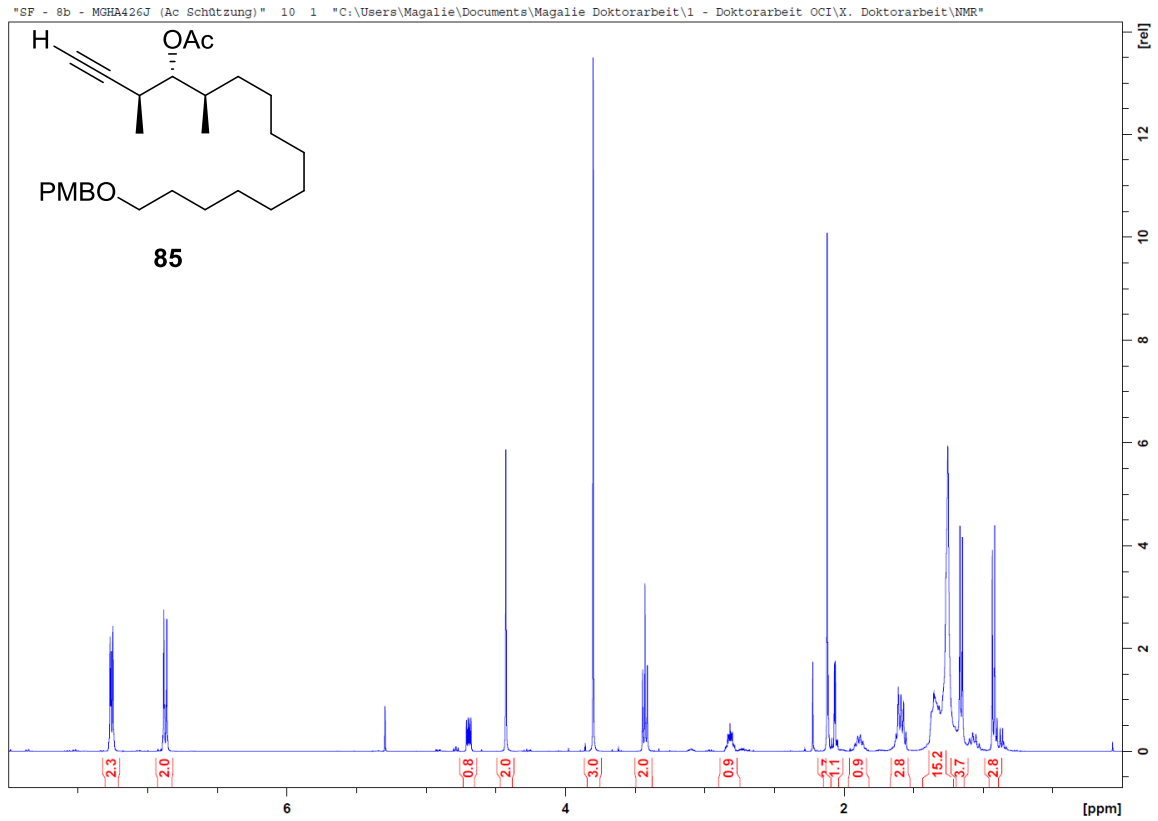
Mosher-Ester (*S*)-**84** (¹H):



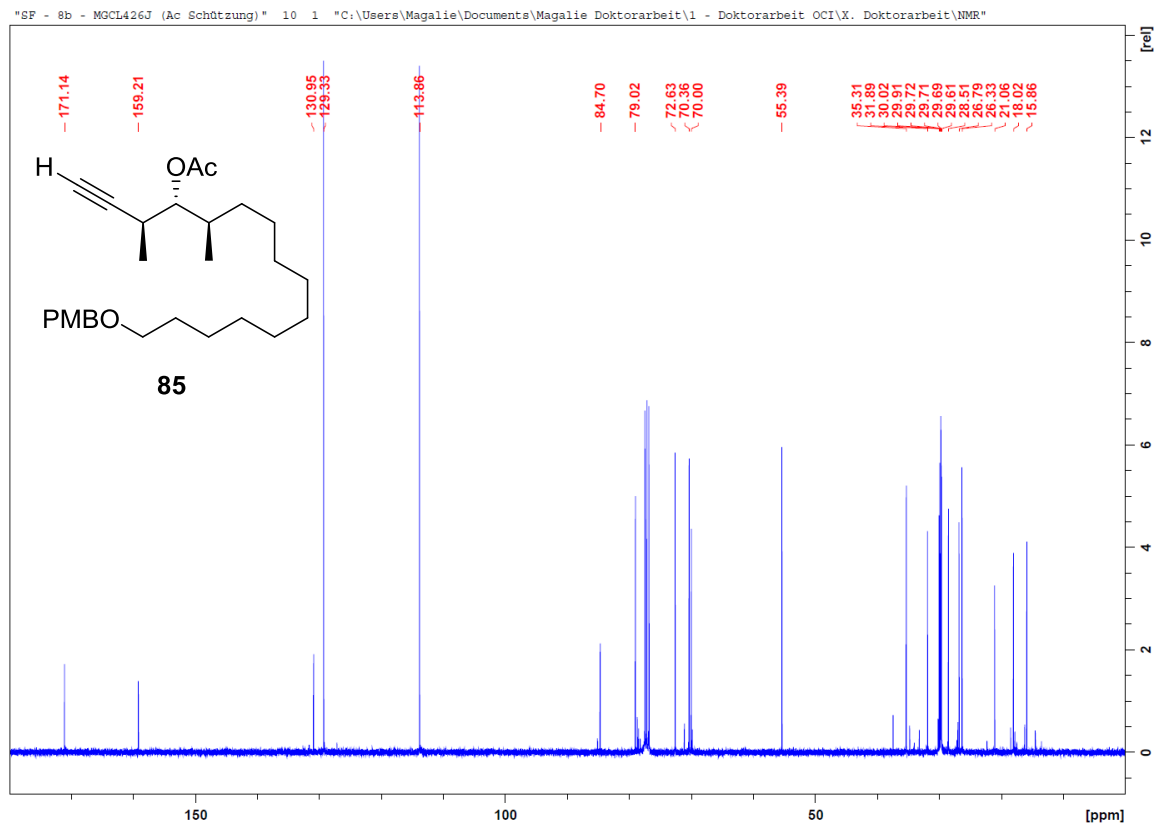
Mosher-Ester (*R*)-**84** (¹H):



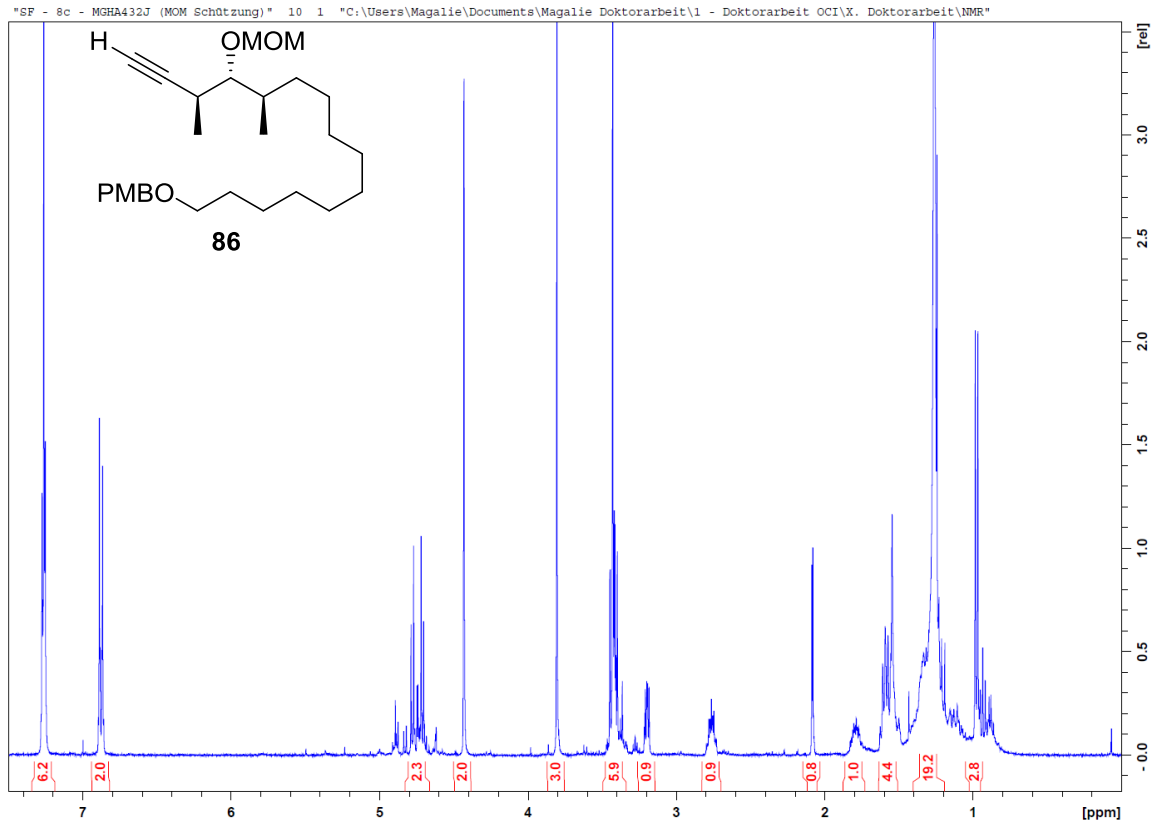
Acetat **85** (^1H):



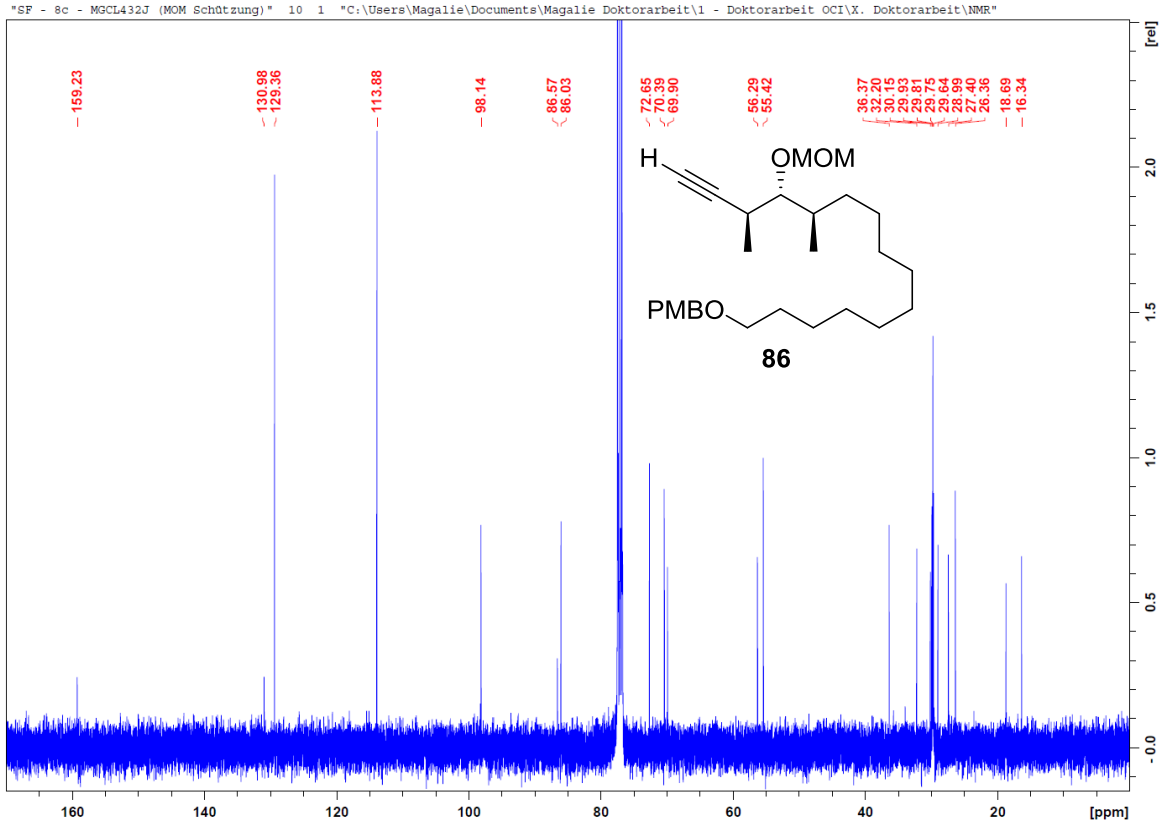
Acetat **85** (^{13}C):



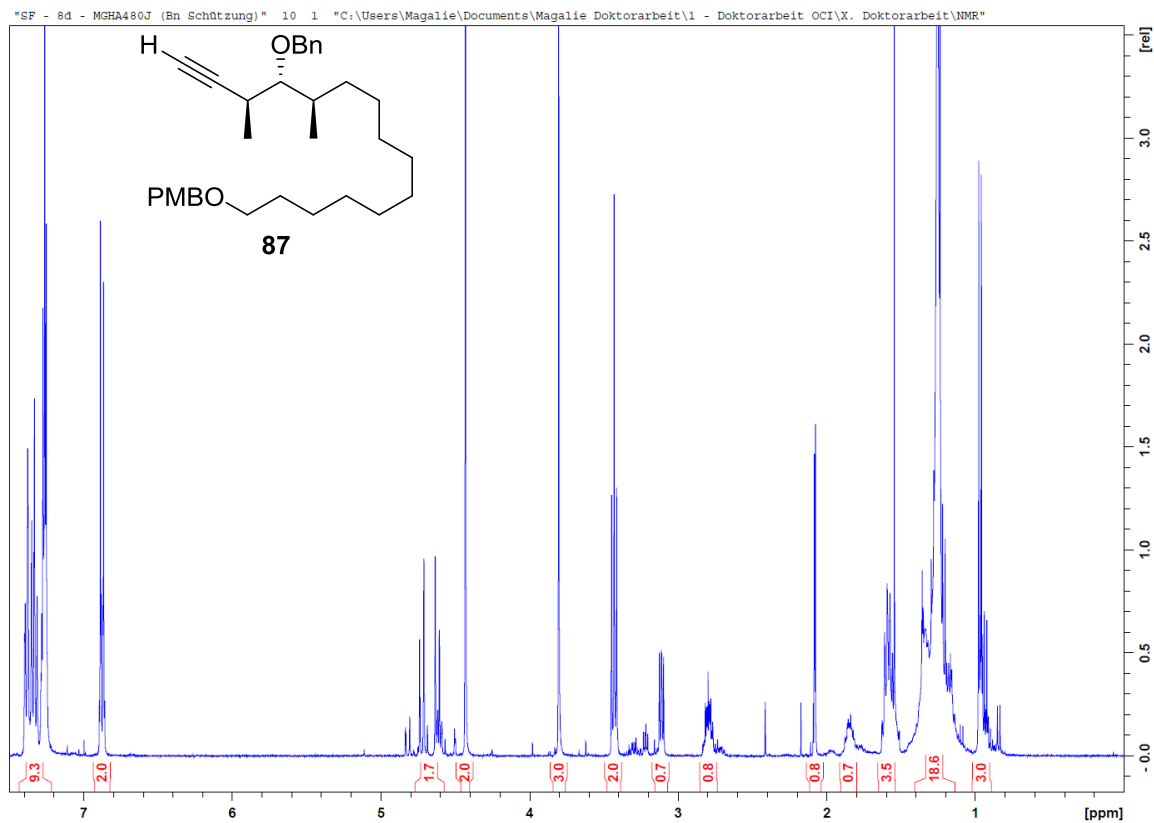
Alkin **86** (^1H):



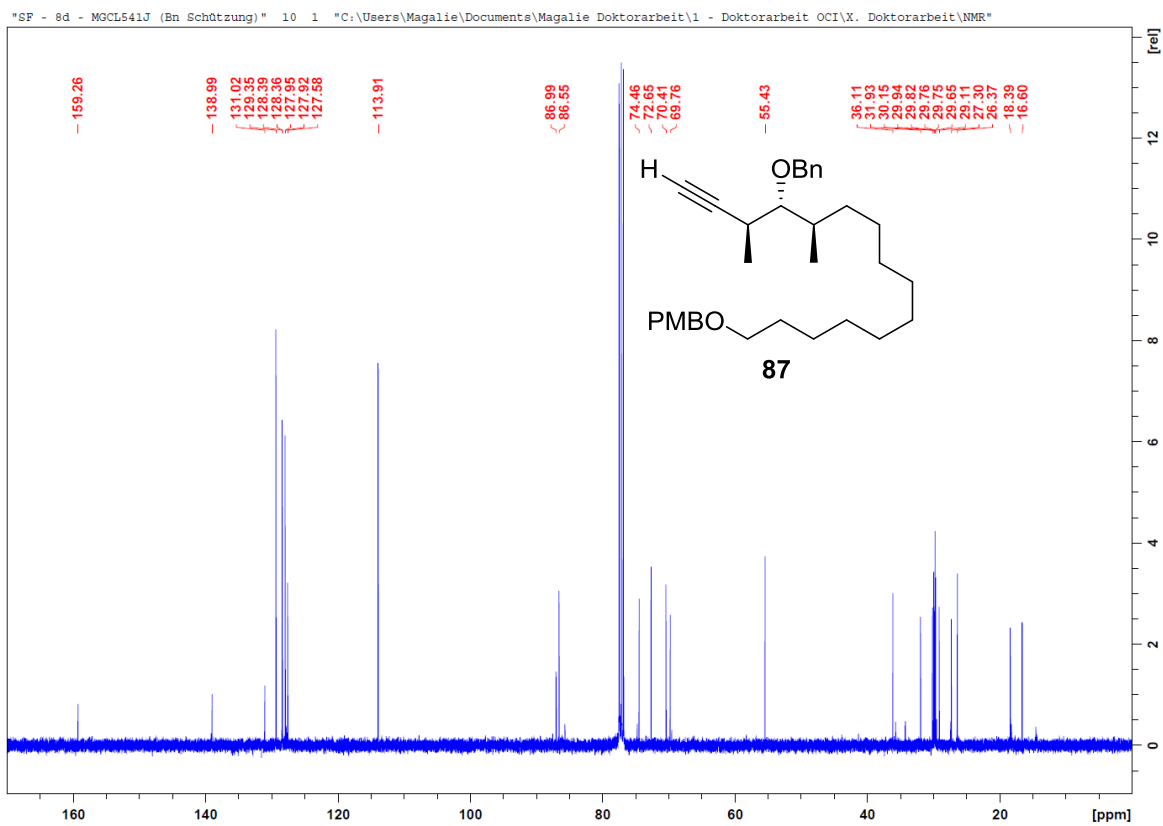
Alkin **86** (^{13}C):



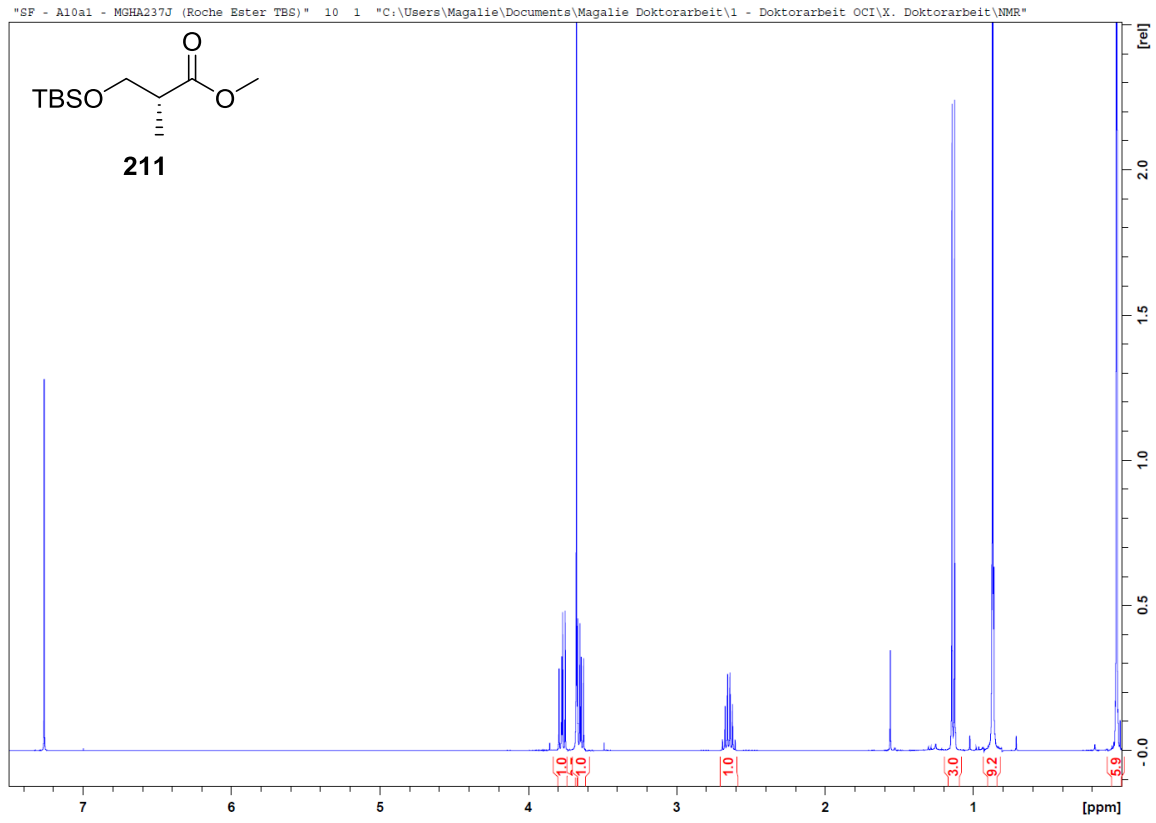
Alkin **87** (¹H):



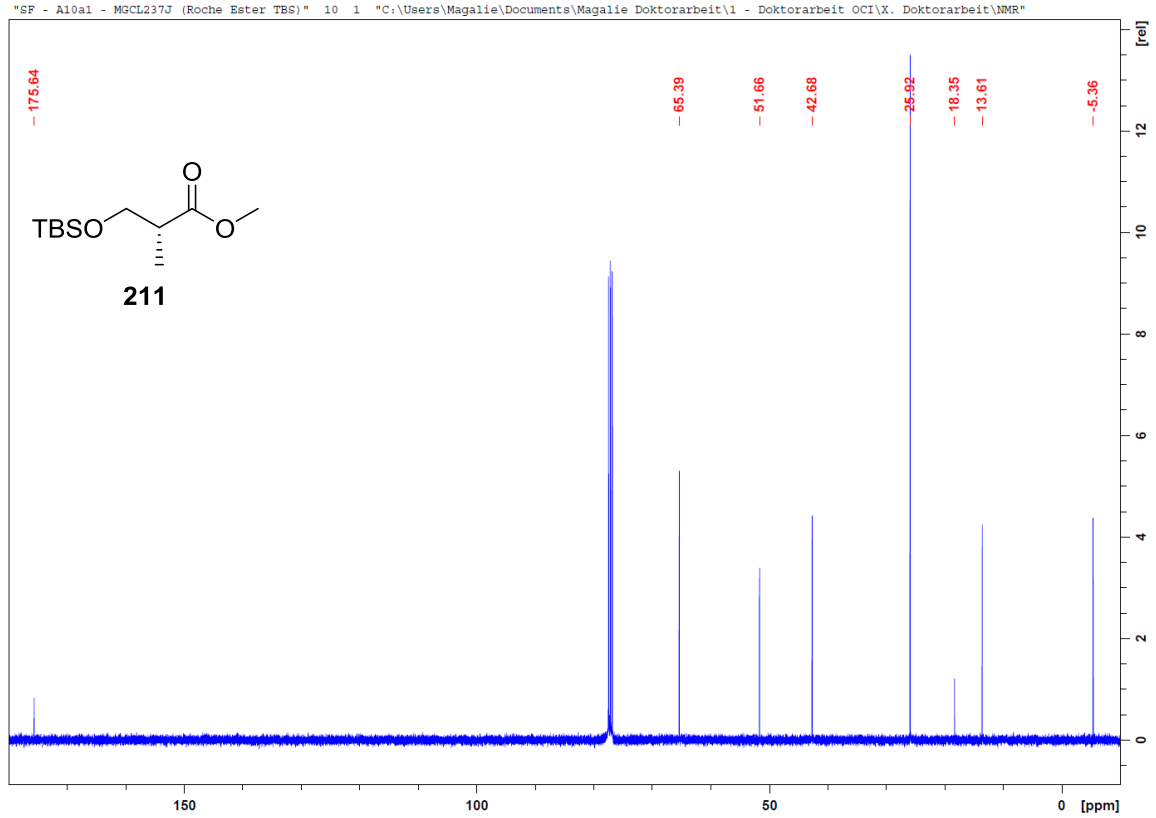
Alkin **87** (¹³C):



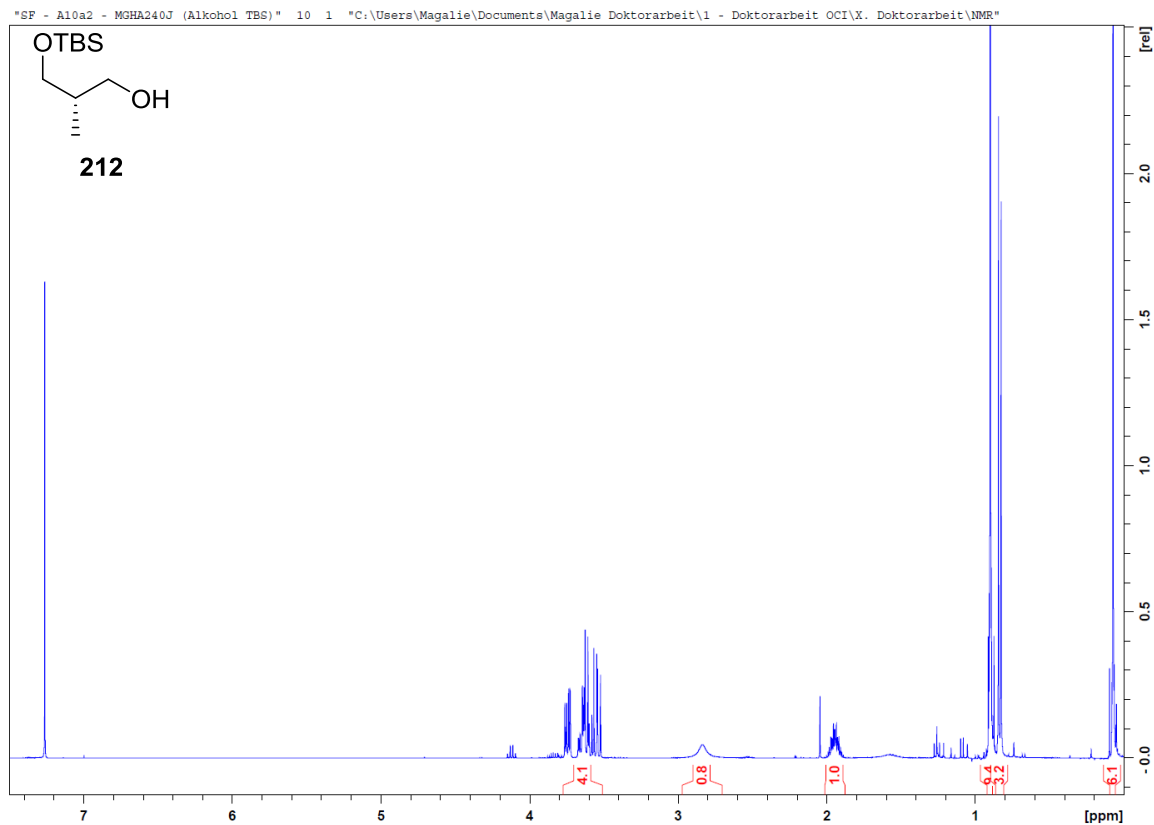
Ester **211** (¹H):



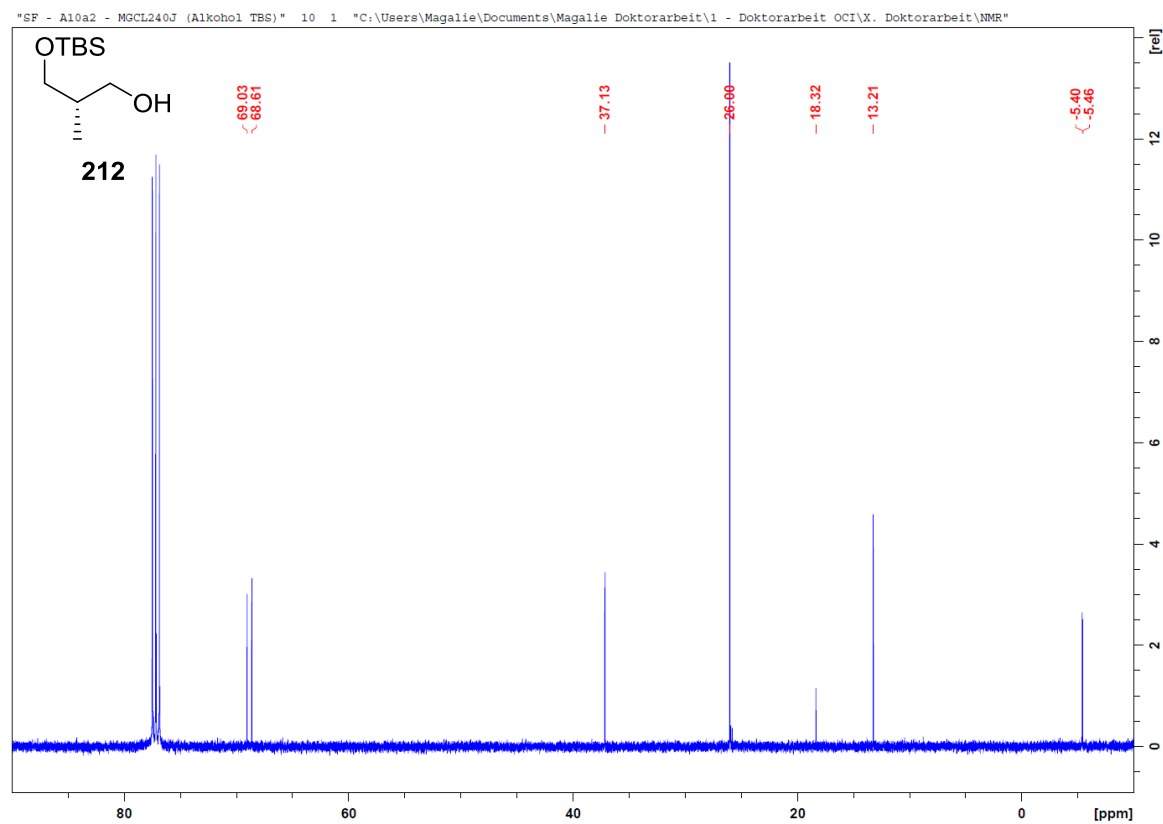
Ester **211** (¹³C):



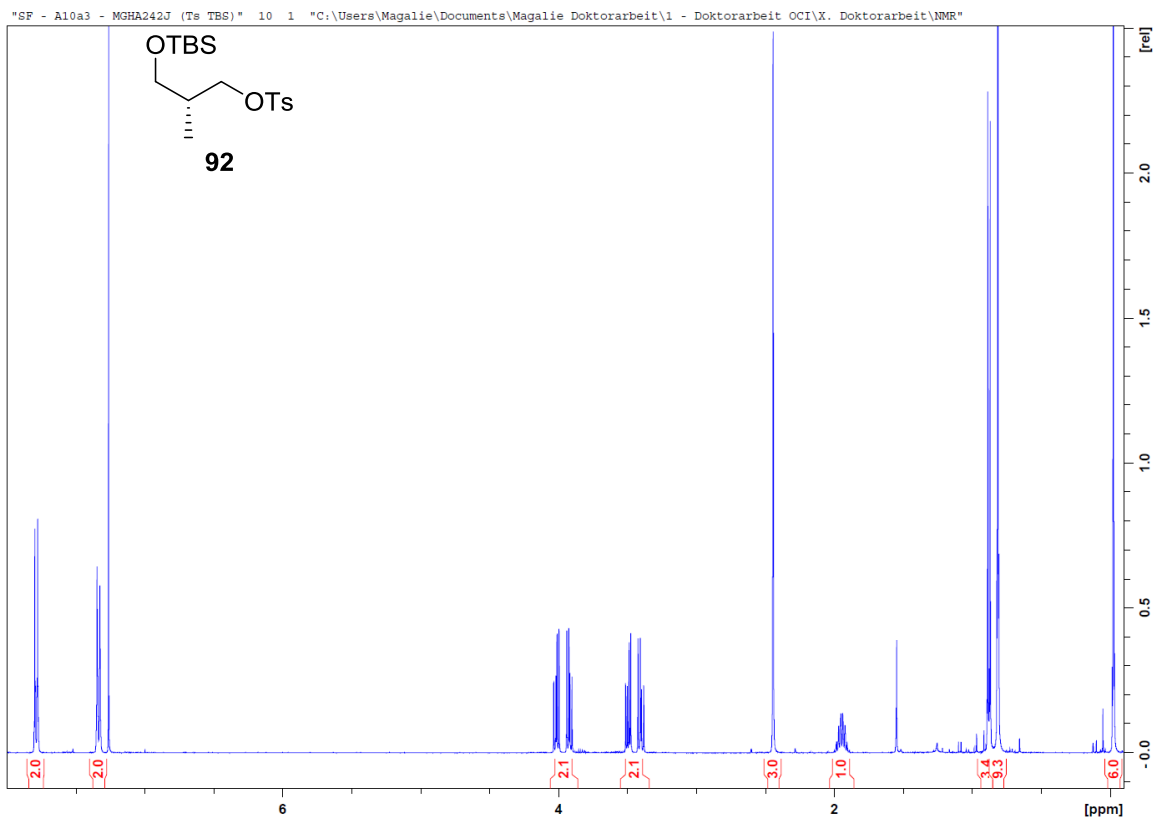
Alkohol **212** (¹H):



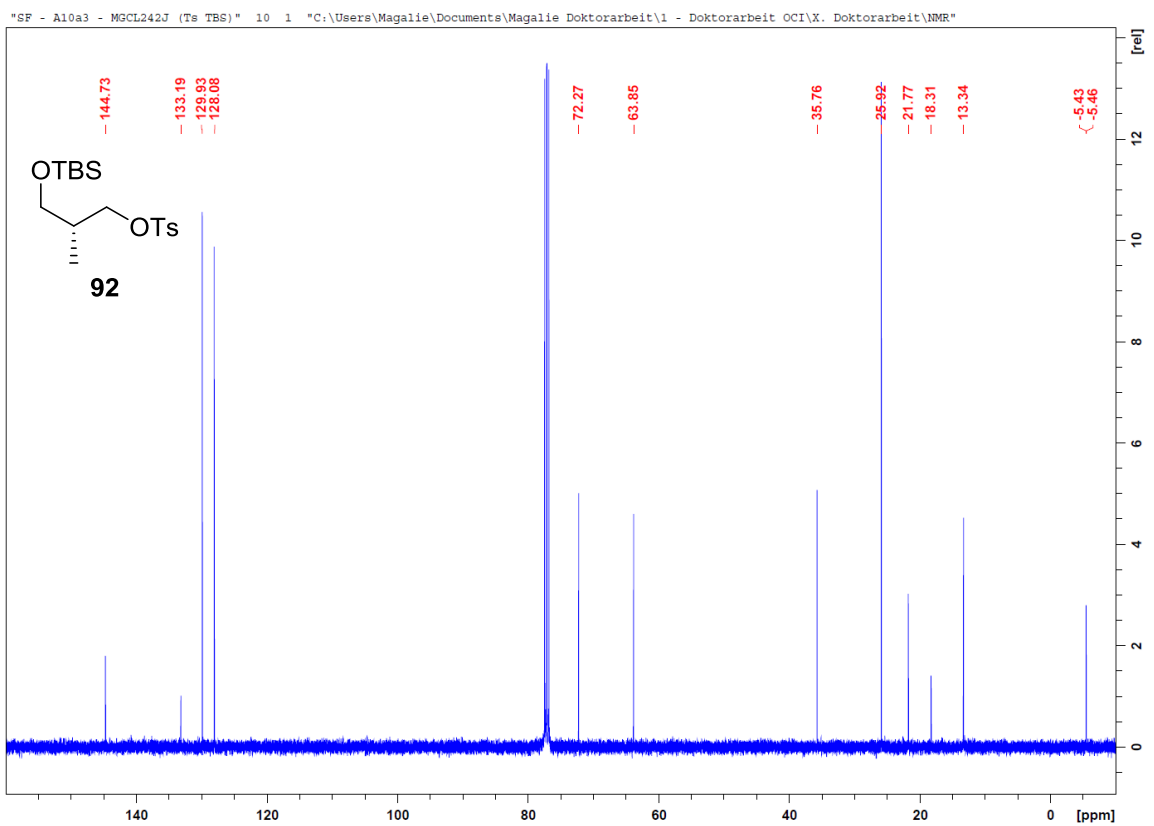
Alkohol **212** (¹³C):



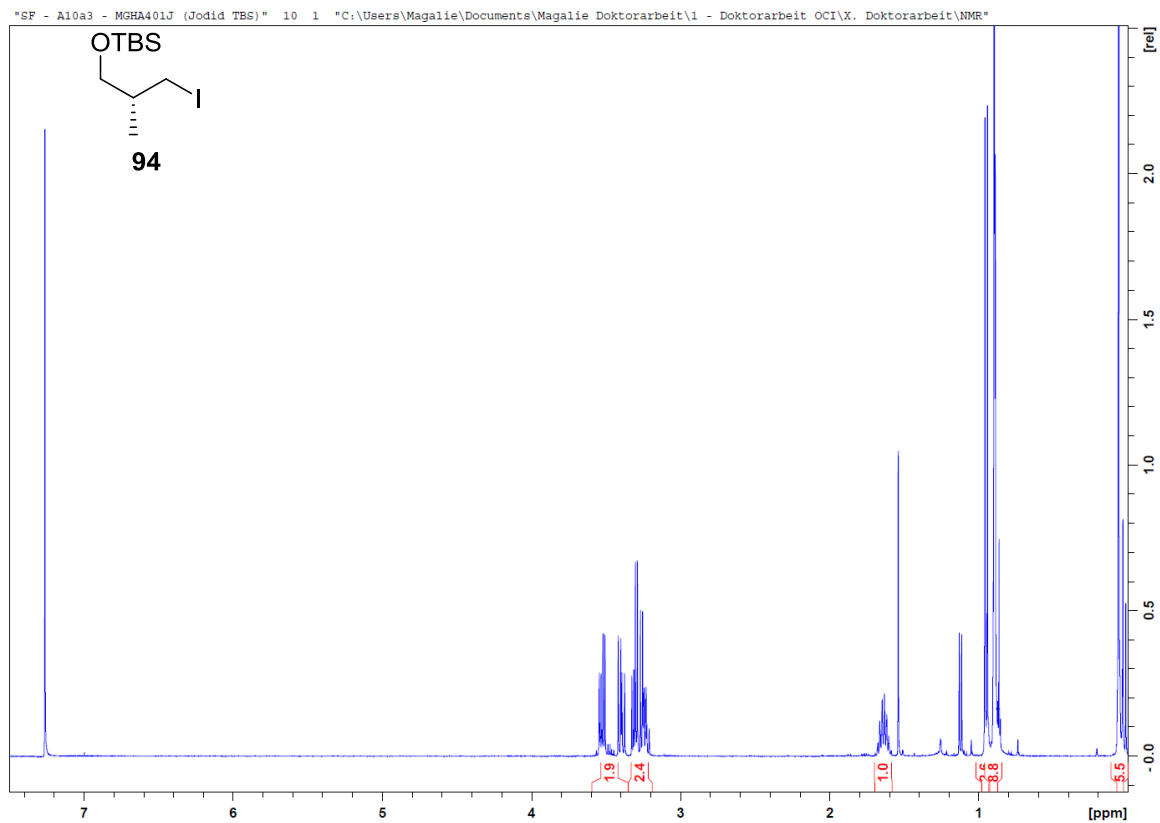
Tosylat **92** (¹H):



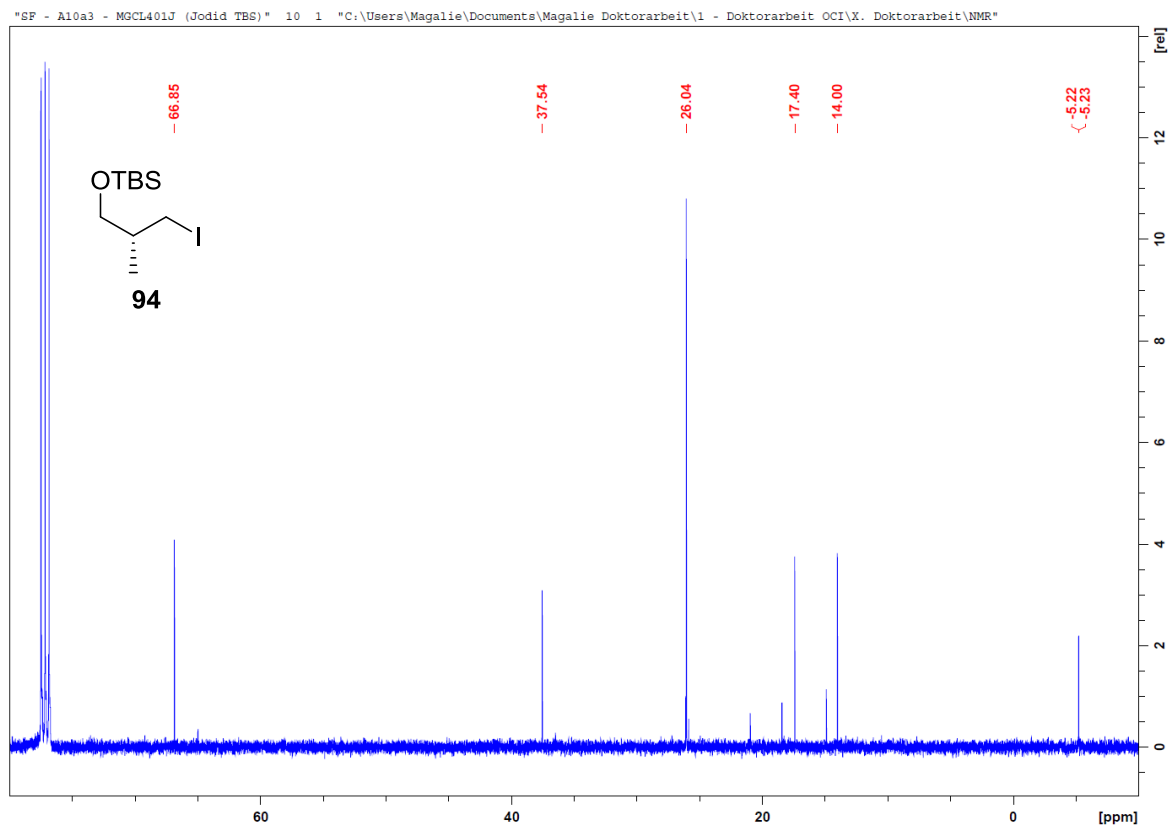
Tosylat **92** (¹³C):



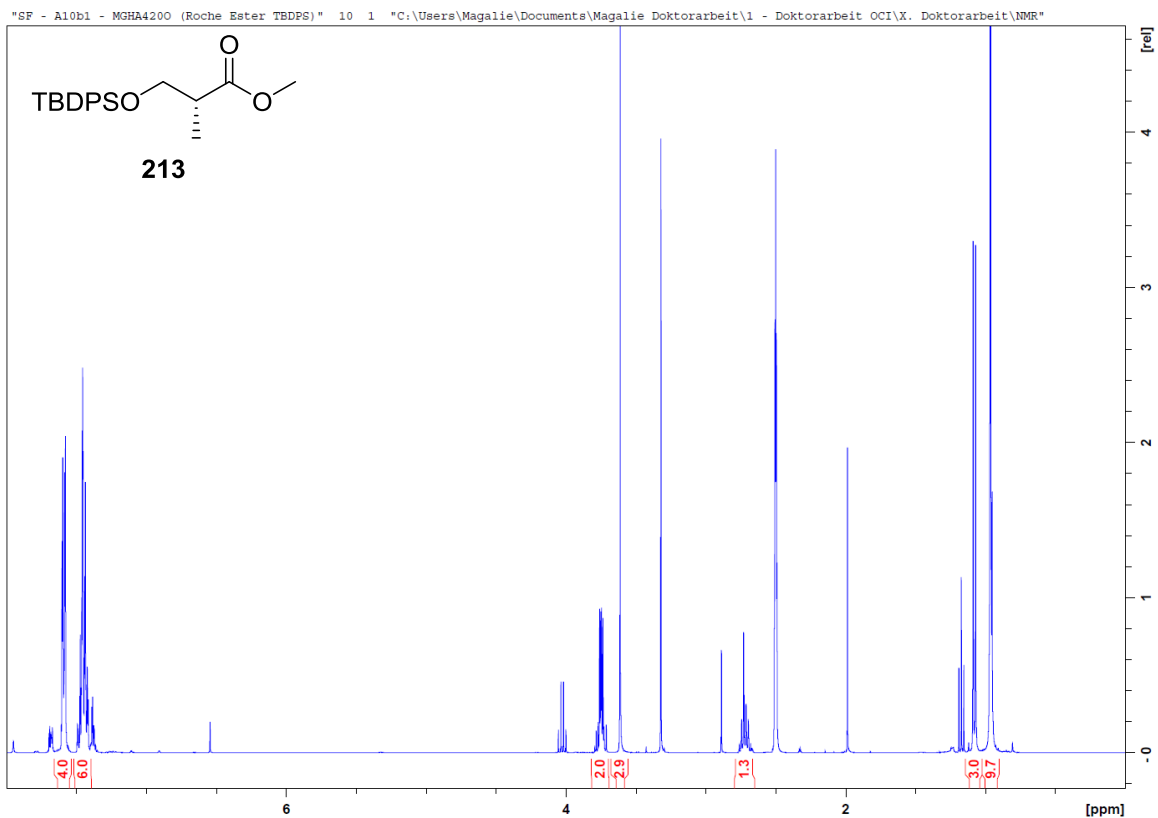
Iodid **94** (^1H):



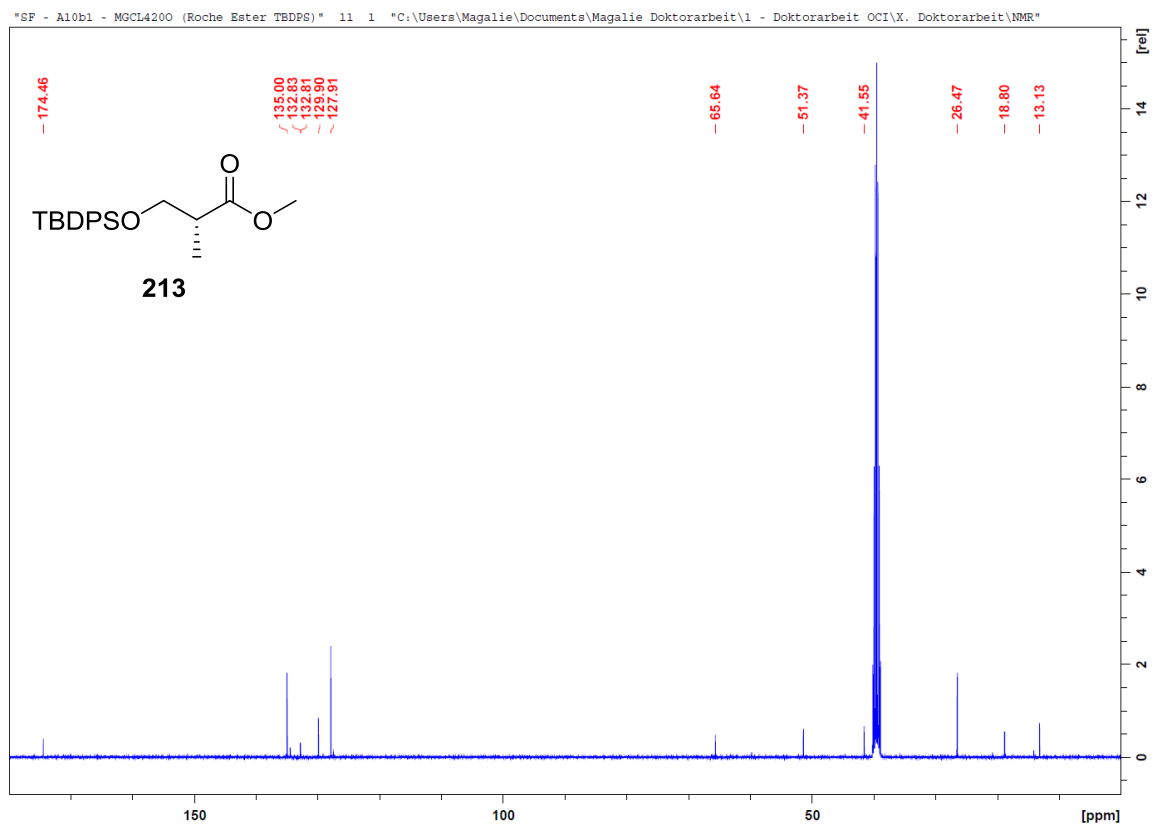
Iodid **94** (^{13}C):



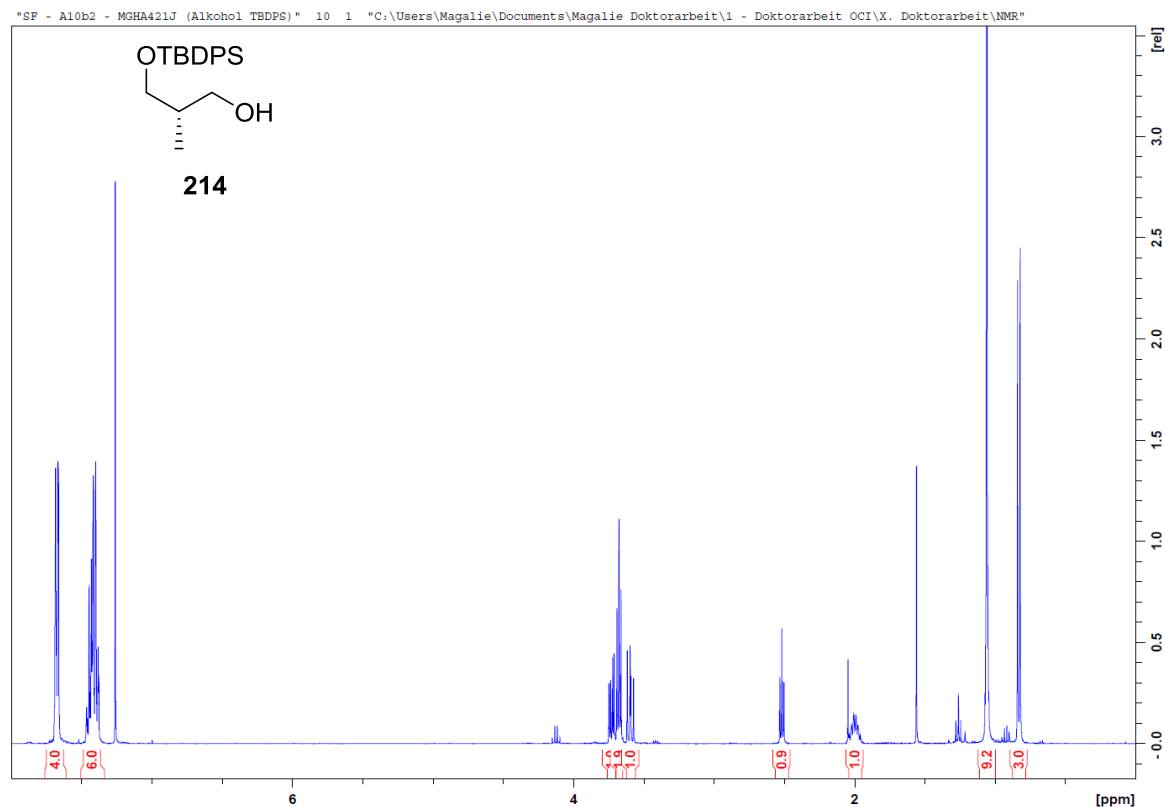
Ester **213** (¹H):



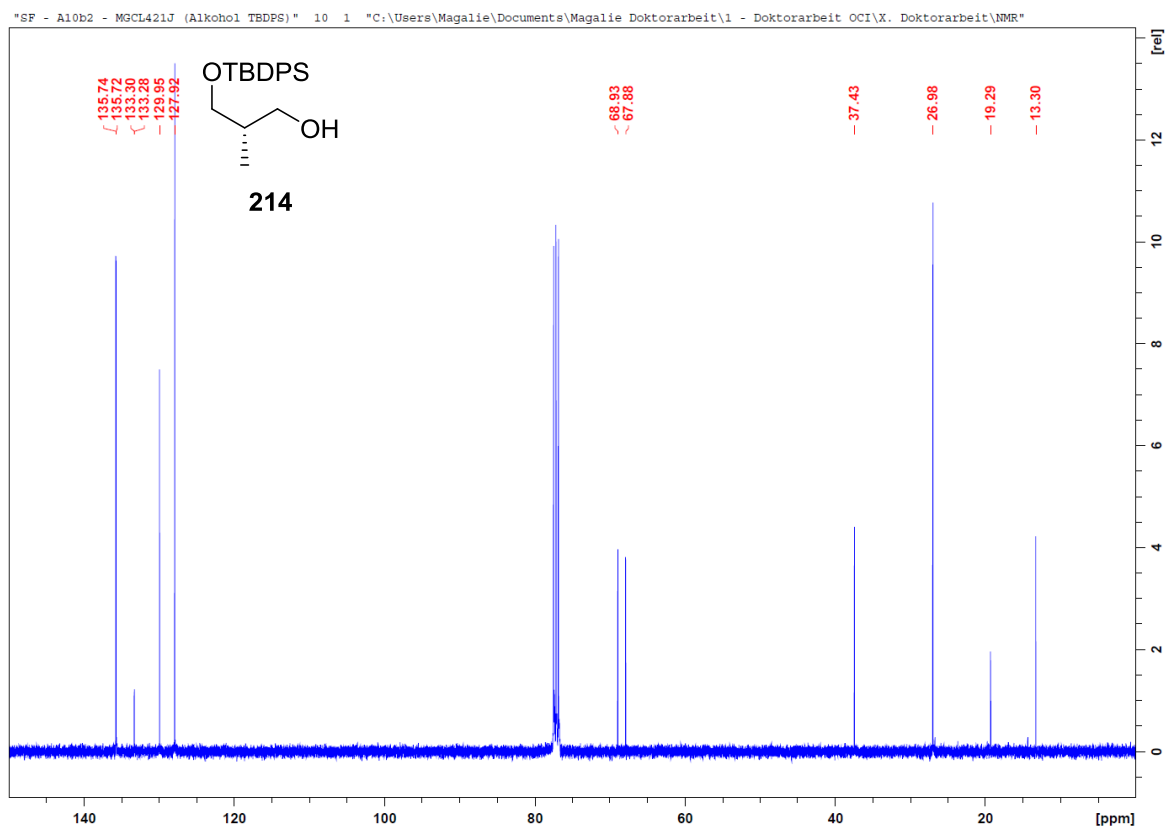
Ester **213** (¹³C):



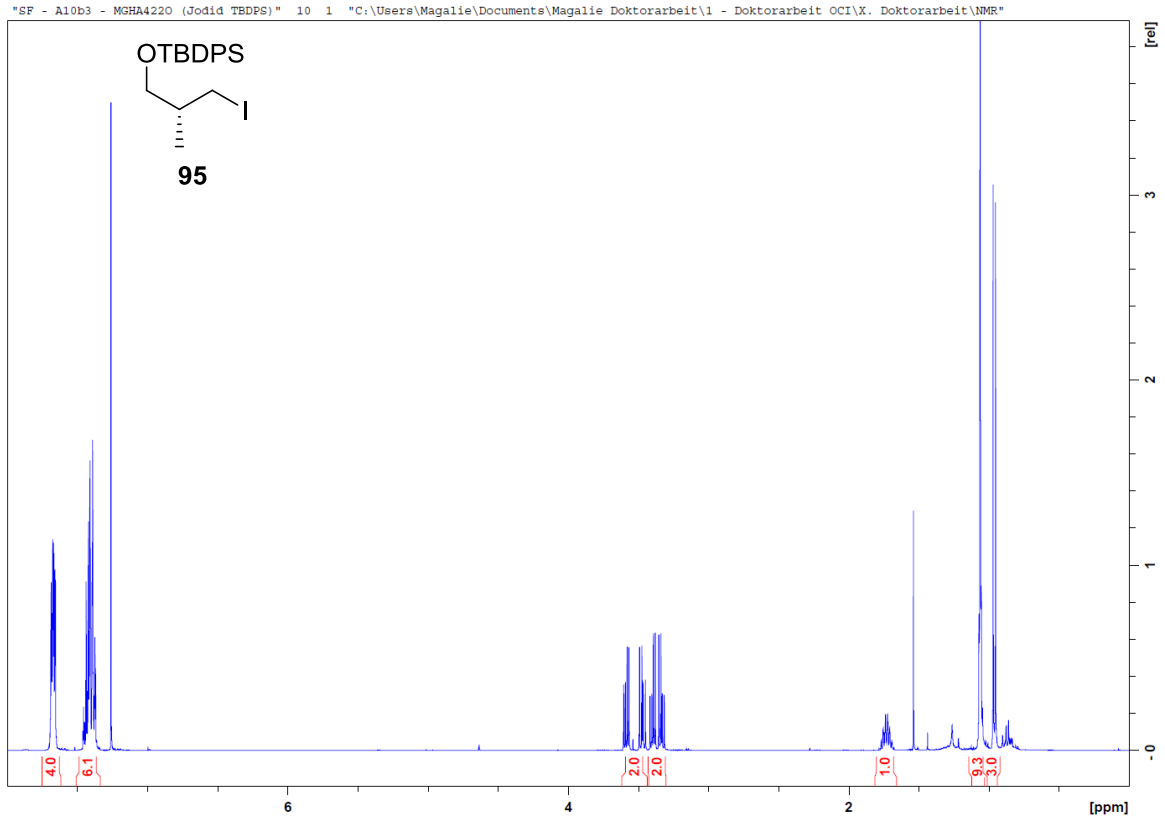
Alkohol **214** (^1H):



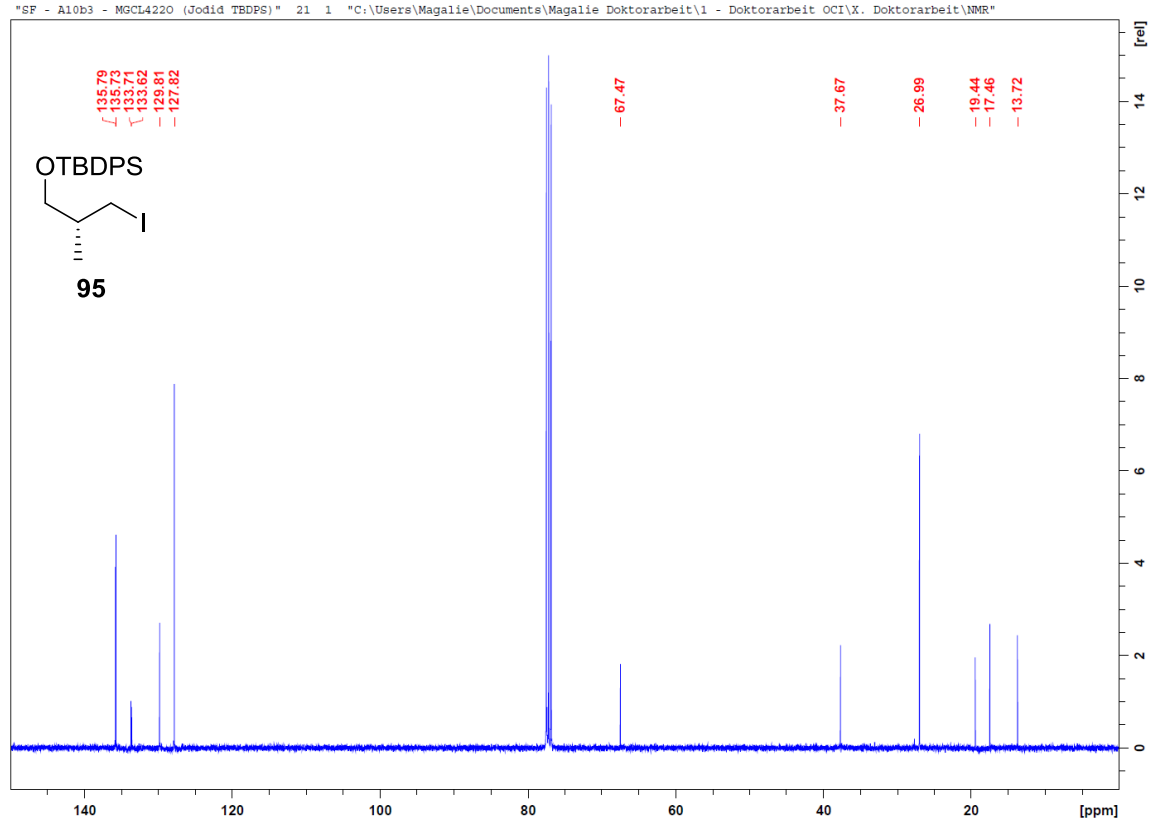
Alkohol **214** (^{13}C):



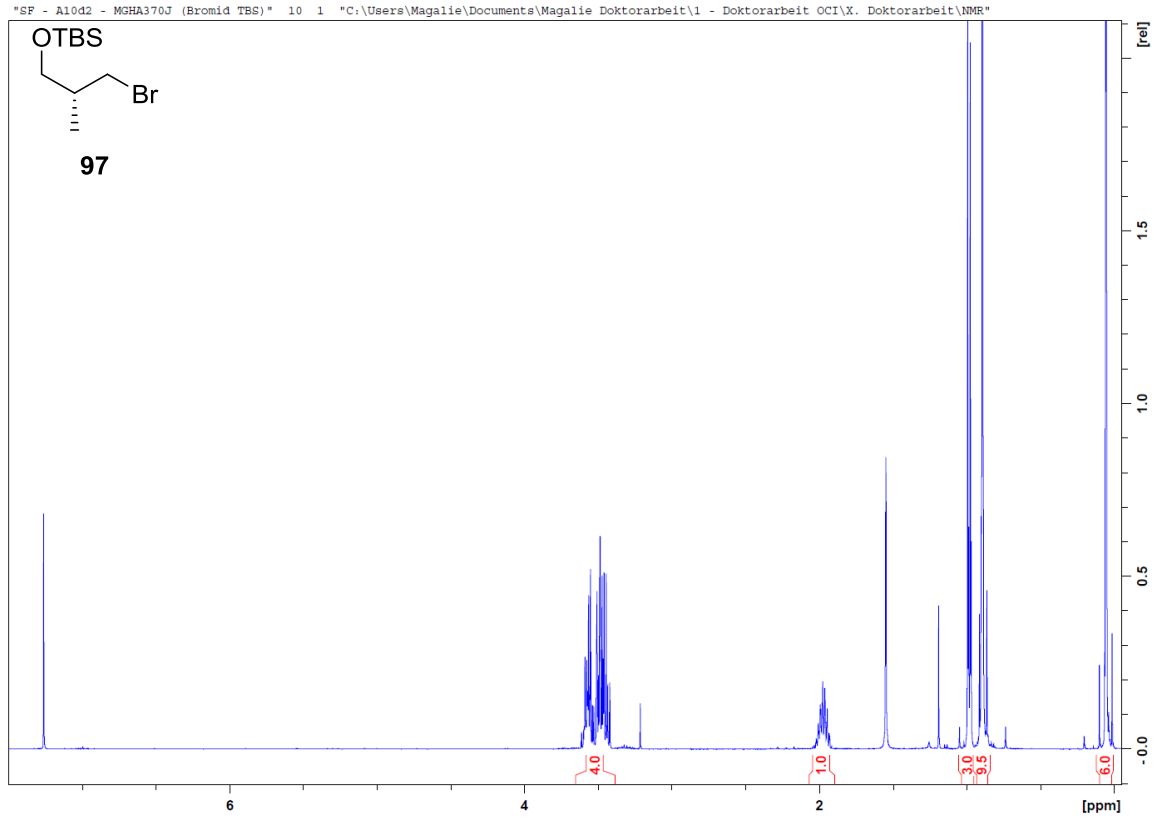
Iodid **95** (¹H):



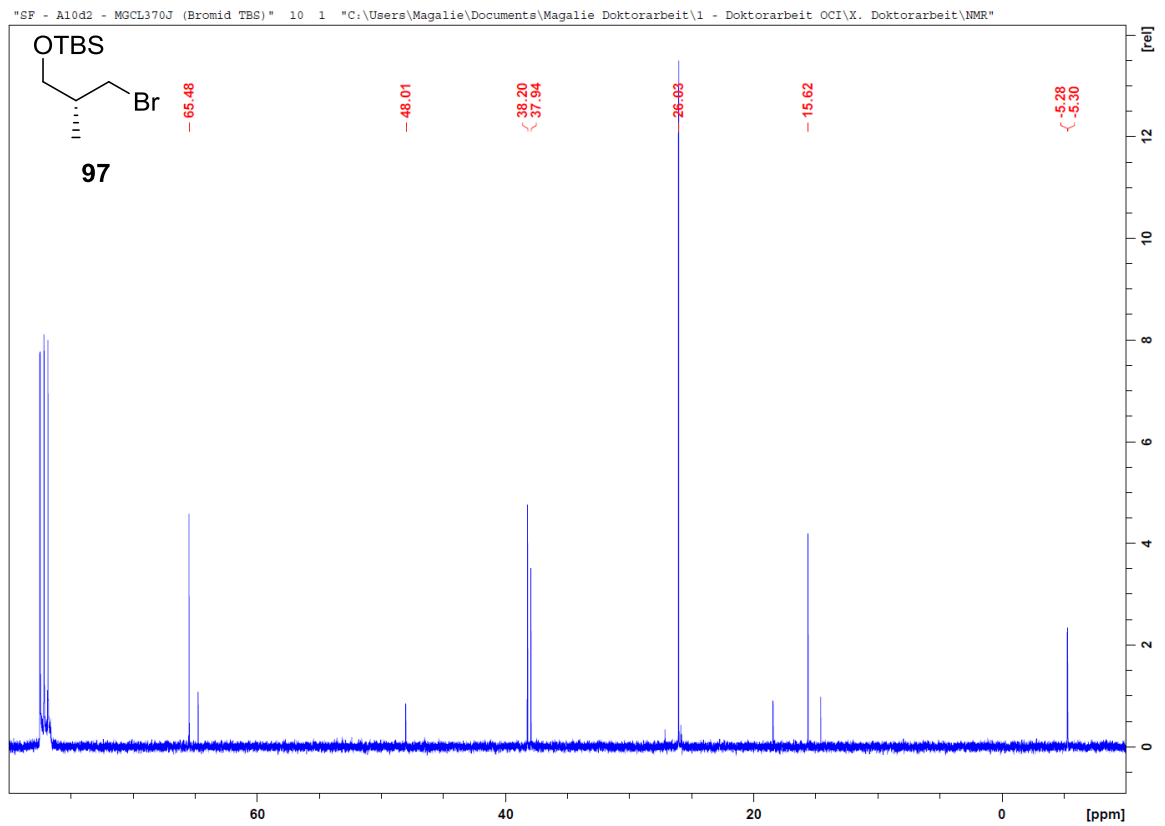
Iodid **95** (¹³C):



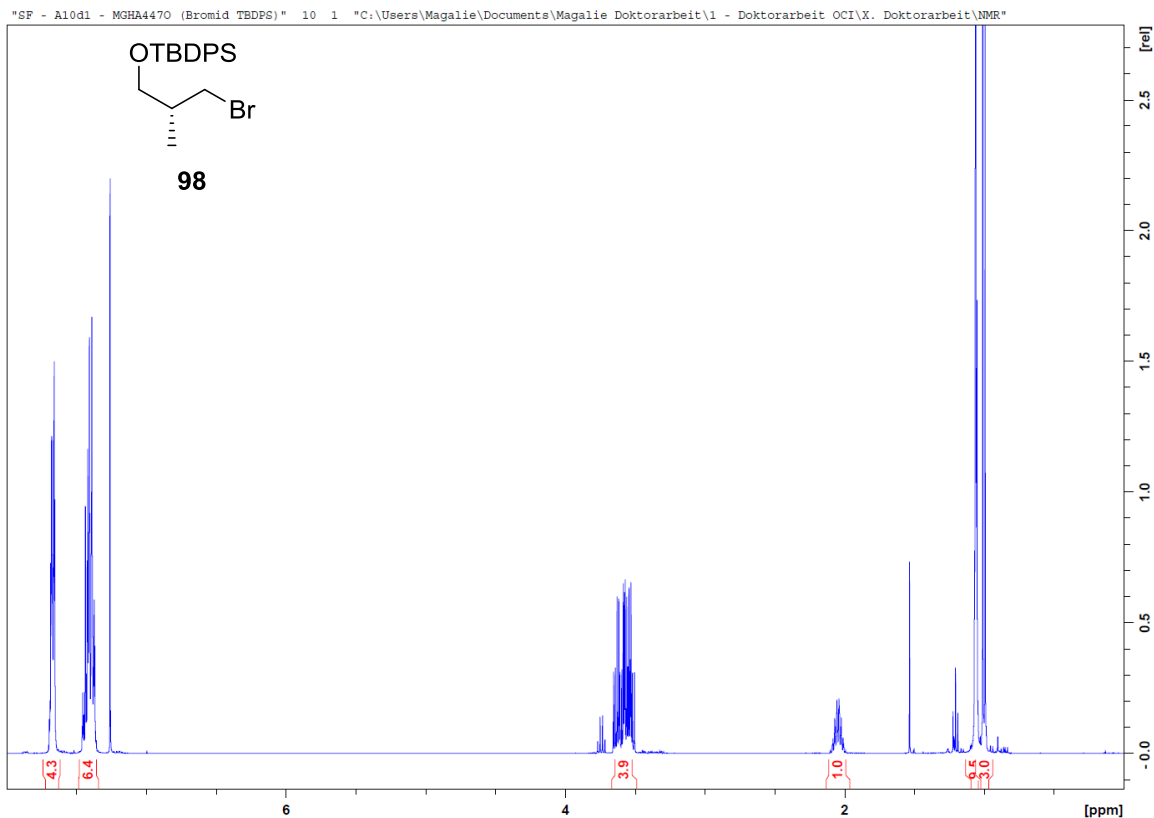
Bromid **97** (^1H):



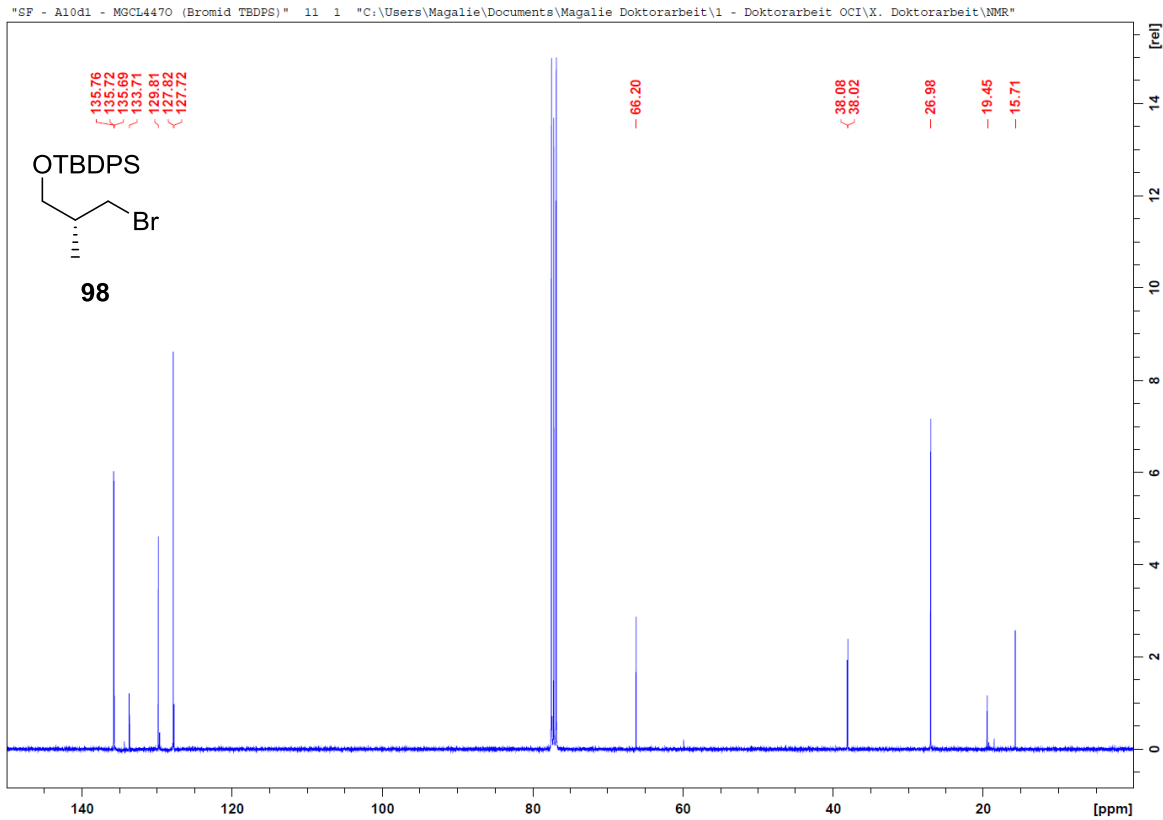
Bromid **97** (^{13}C):



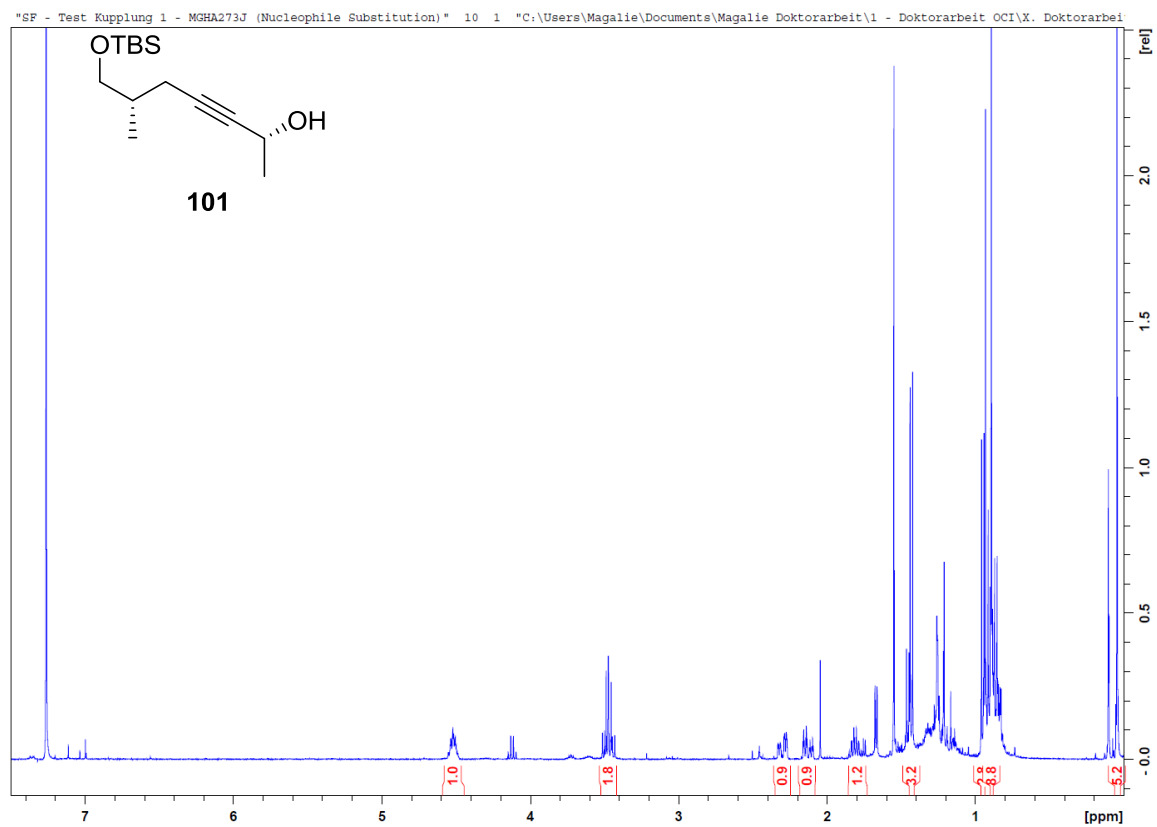
Bromid **98** (^1H):



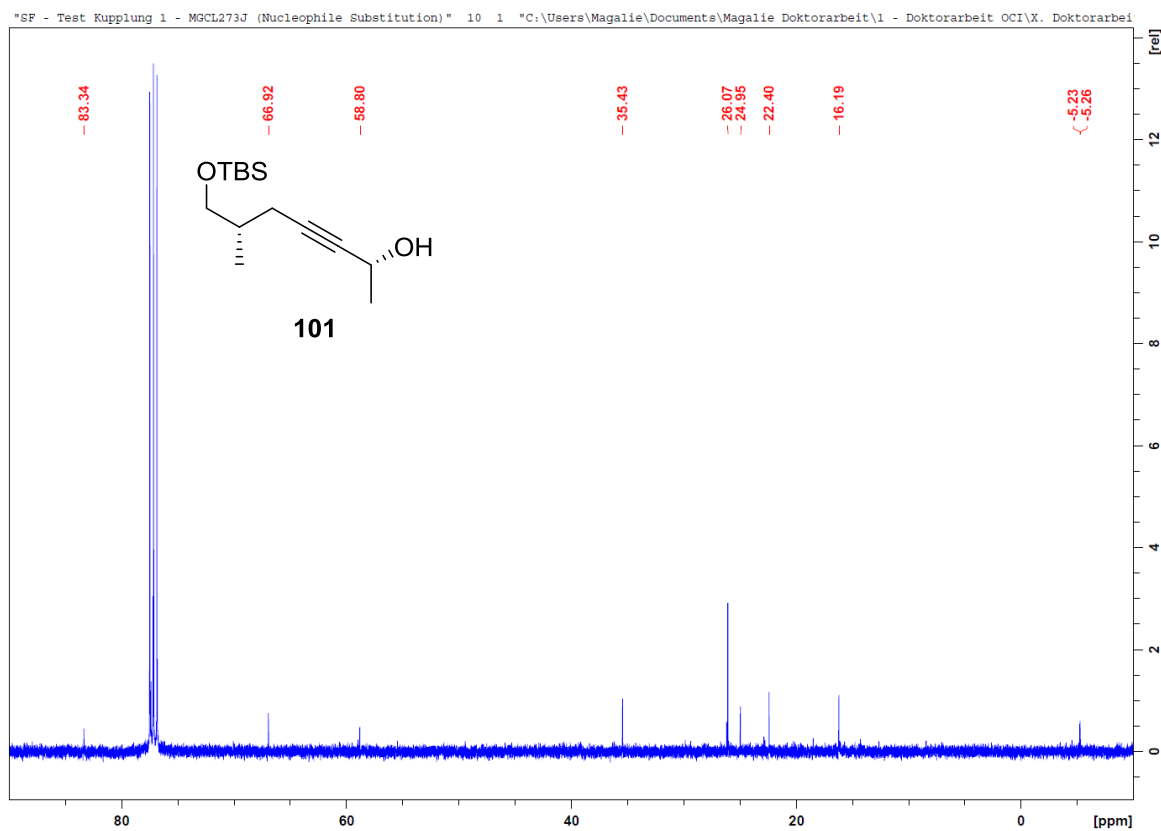
Bromid **98** (^{13}C):



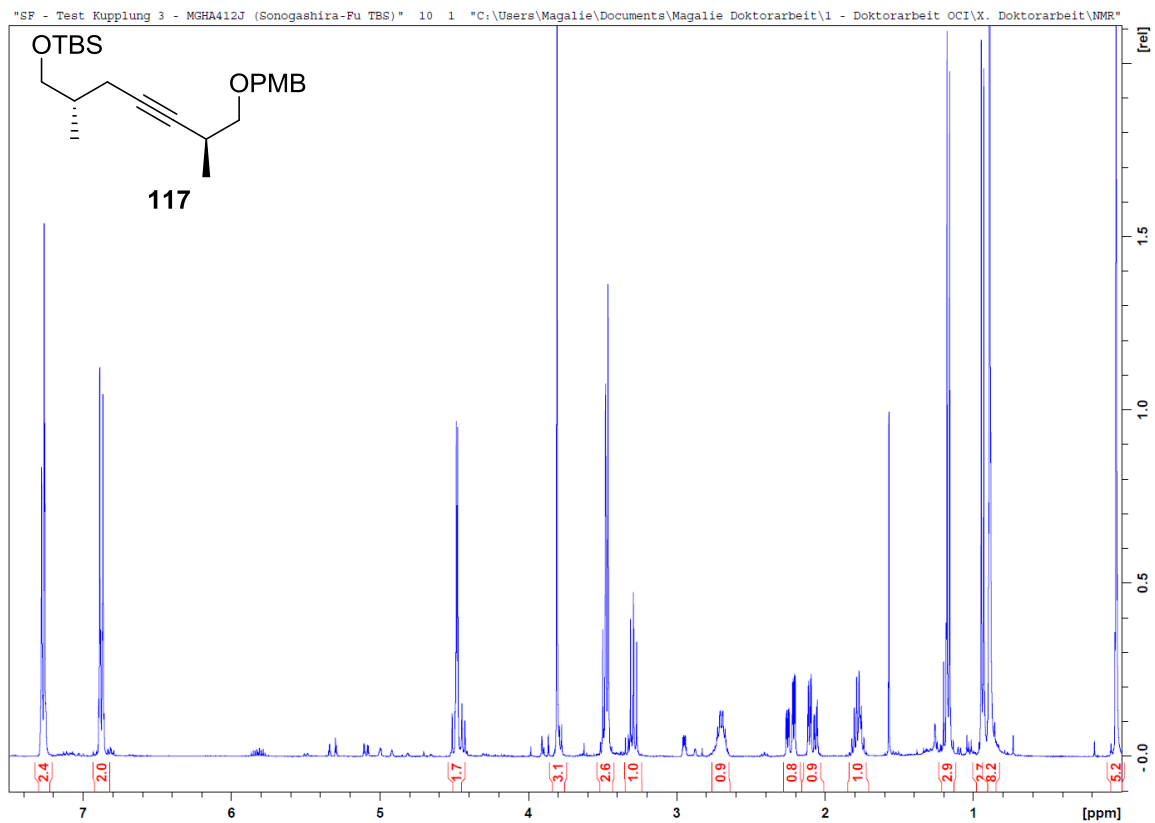
Kupplungsprodukt **101** (^1H):



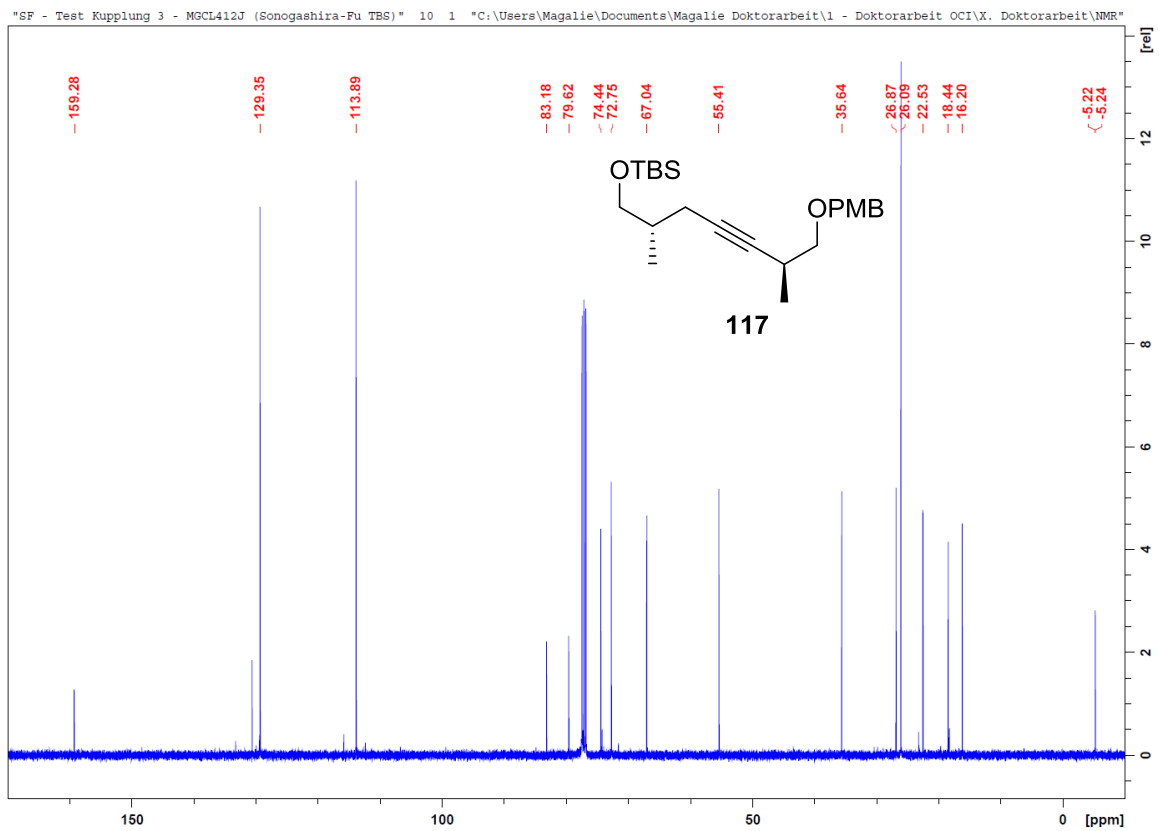
Kupplungsprodukt **101** (^{13}C):



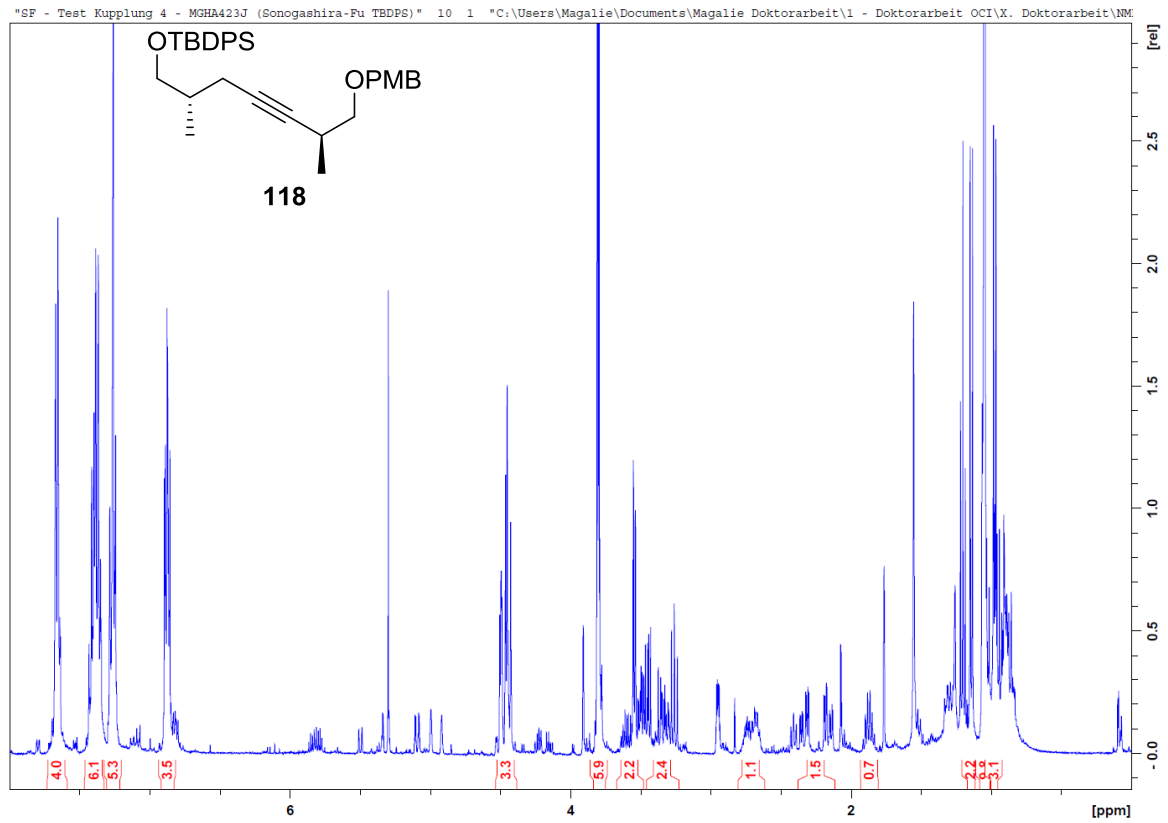
Kupplungsprodukt **117** (^1H):



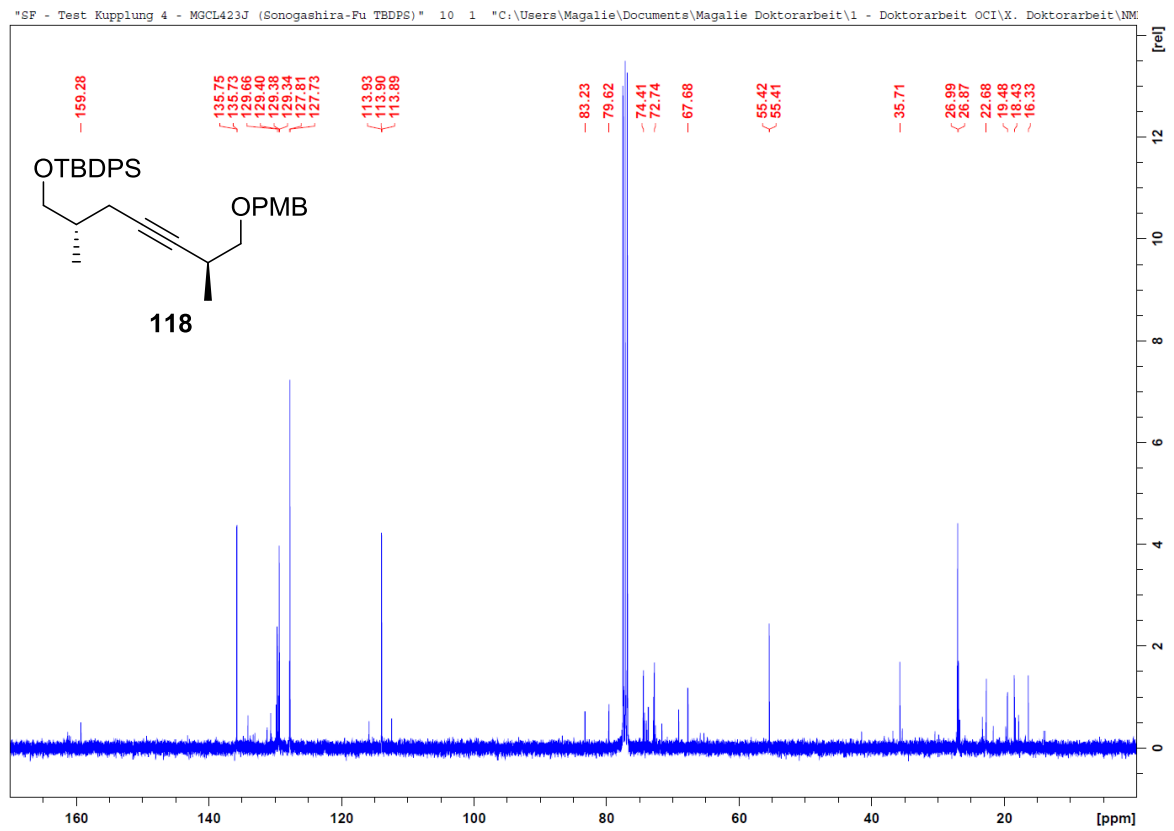
Kupplungsprodukt **117** (^{13}C):



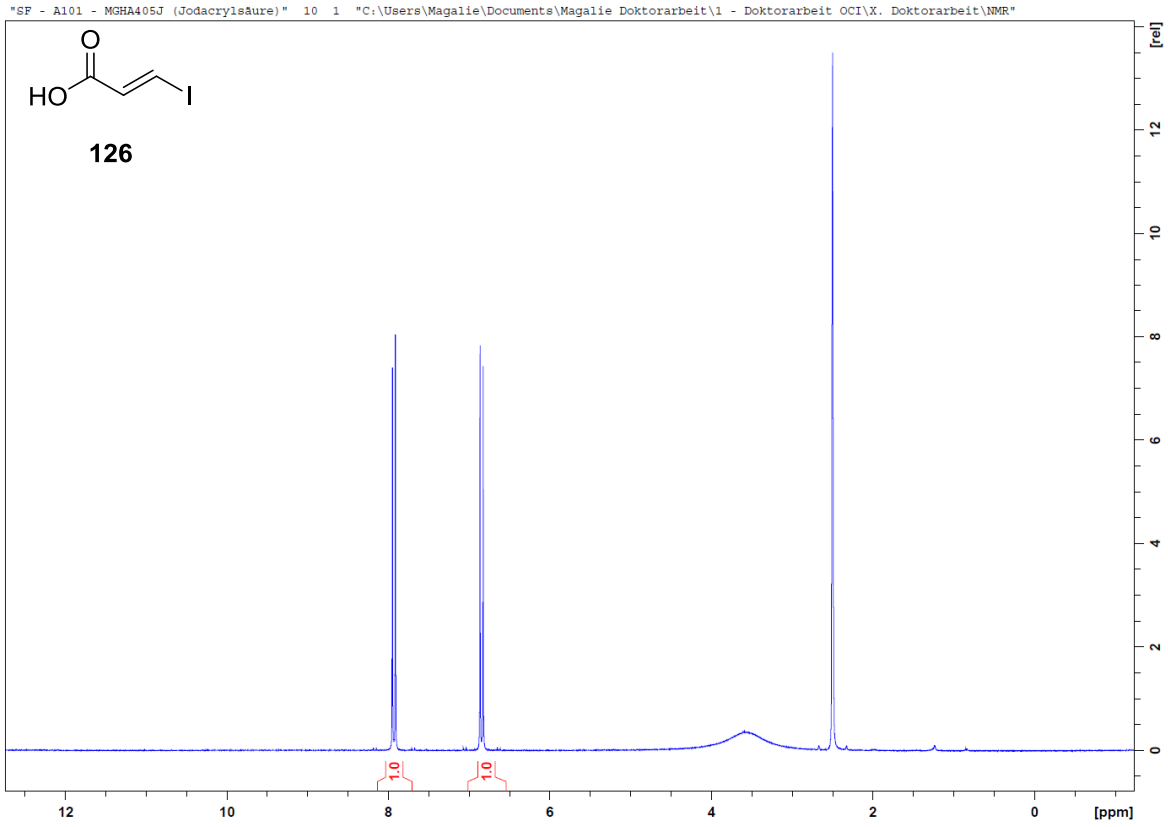
Kupplungsprodukt **118** (^1H):



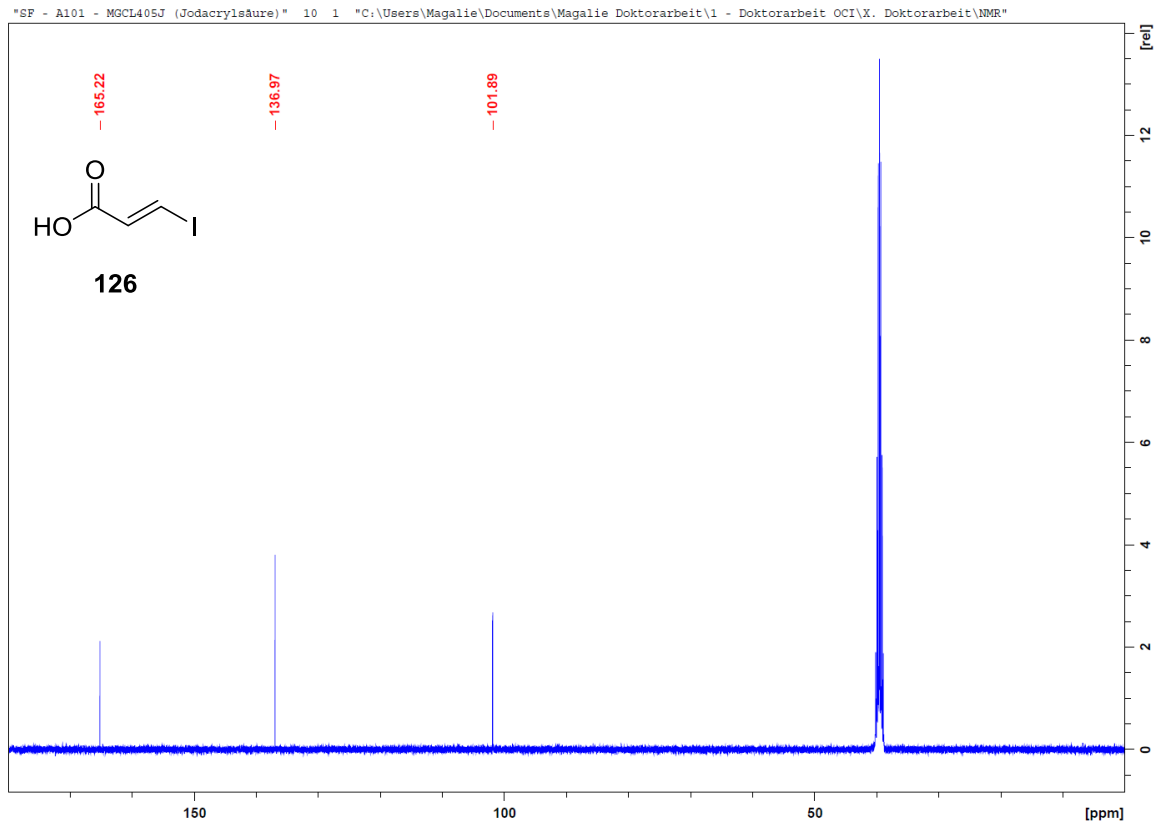
Kupplungsprodukt **118** (^{13}C):



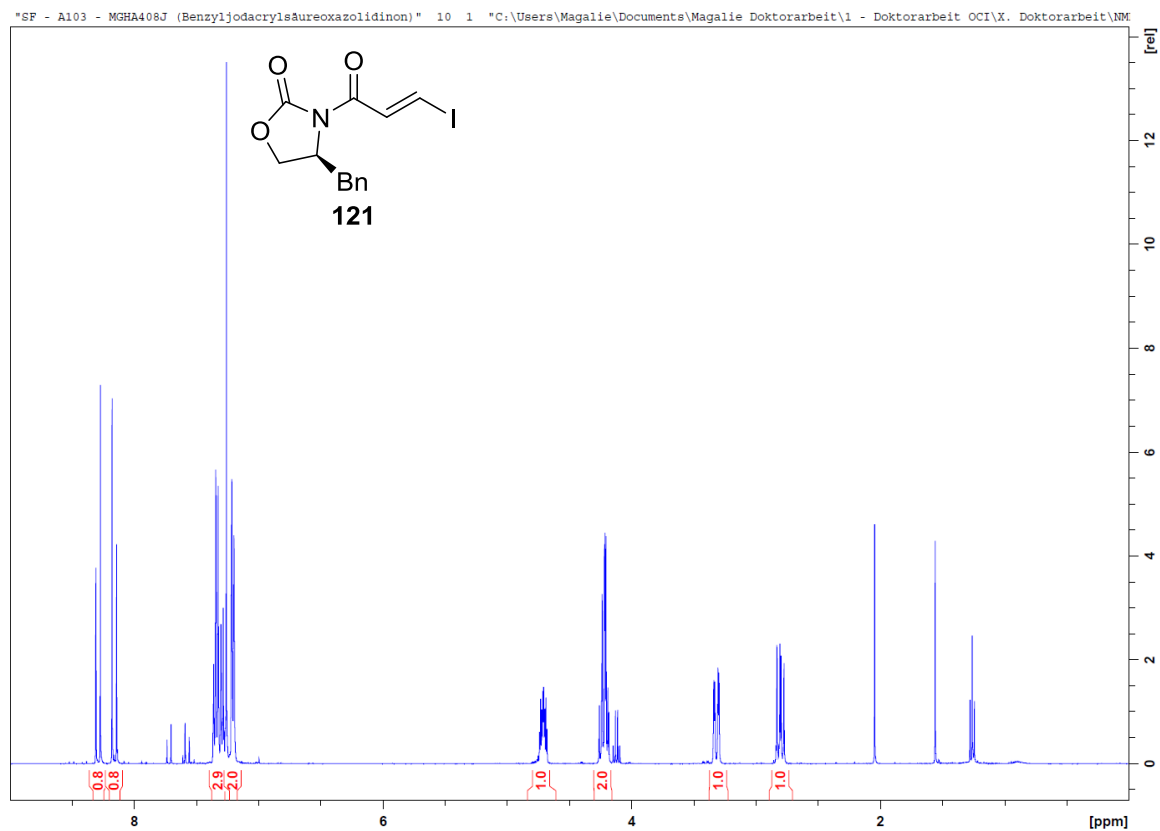
(*E*)-3-Iodacrylsäure (**126**) (¹H):



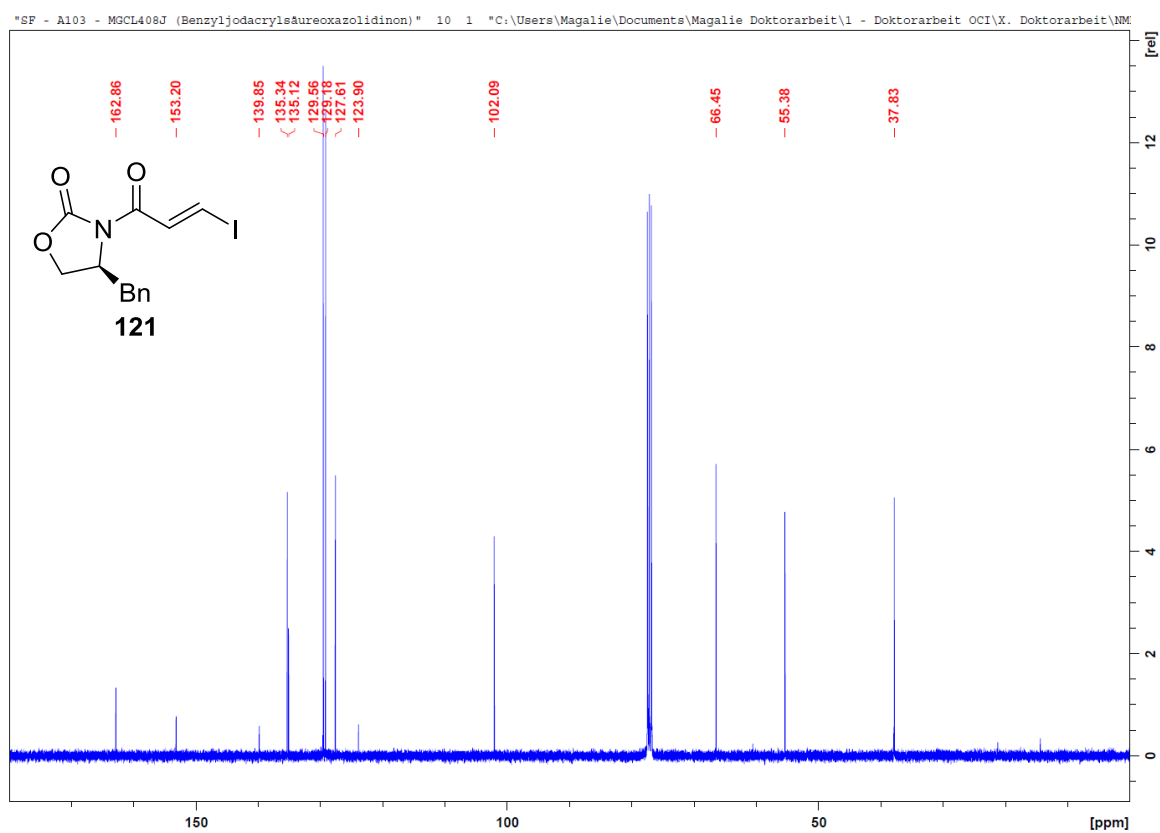
(*E*)-3-Iodacrylsäure (**126**) (¹³C):



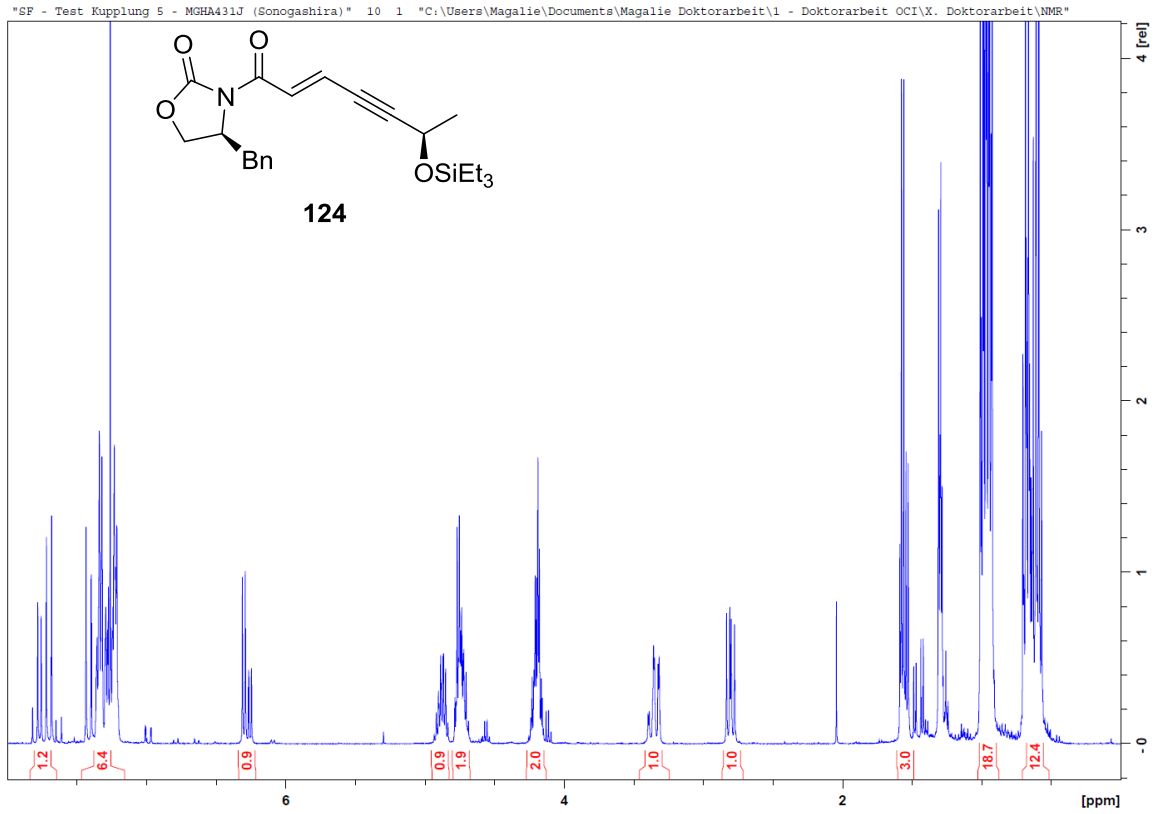
Oxazolidinon **121** (^1H):



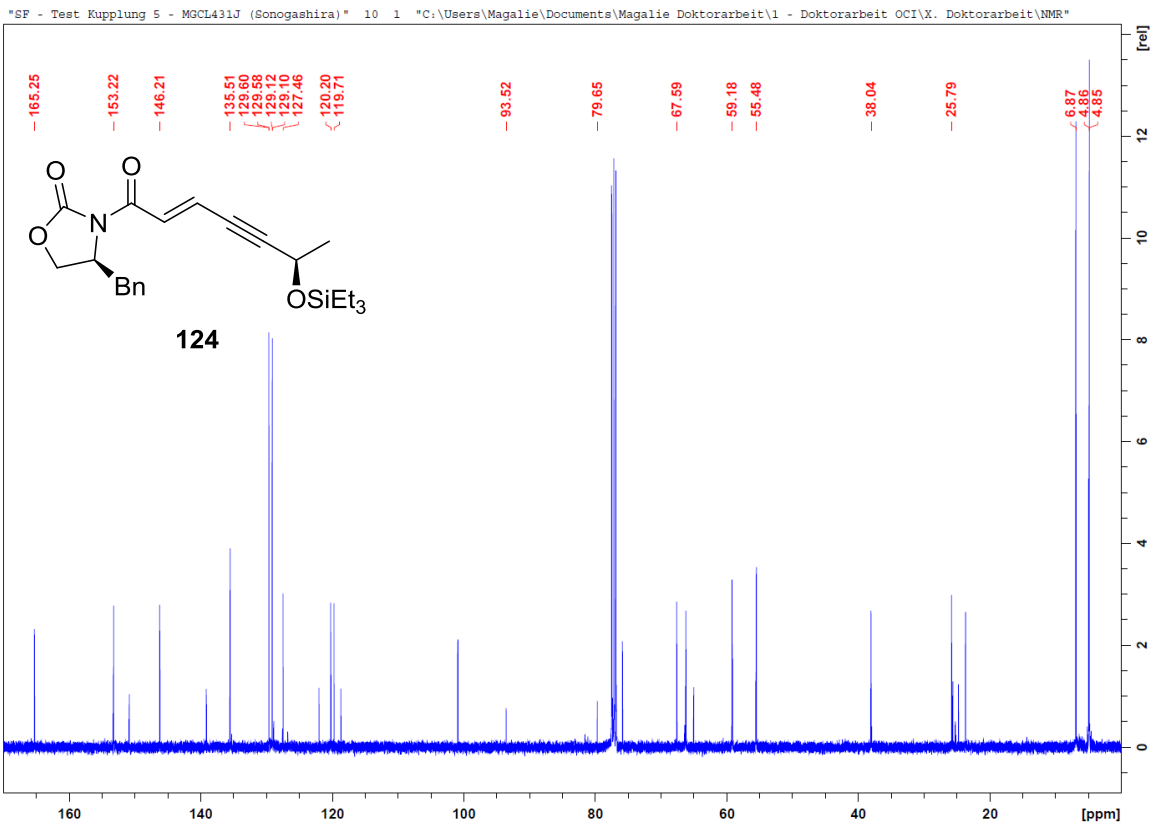
Oxazolidinon **121** (^{13}C):



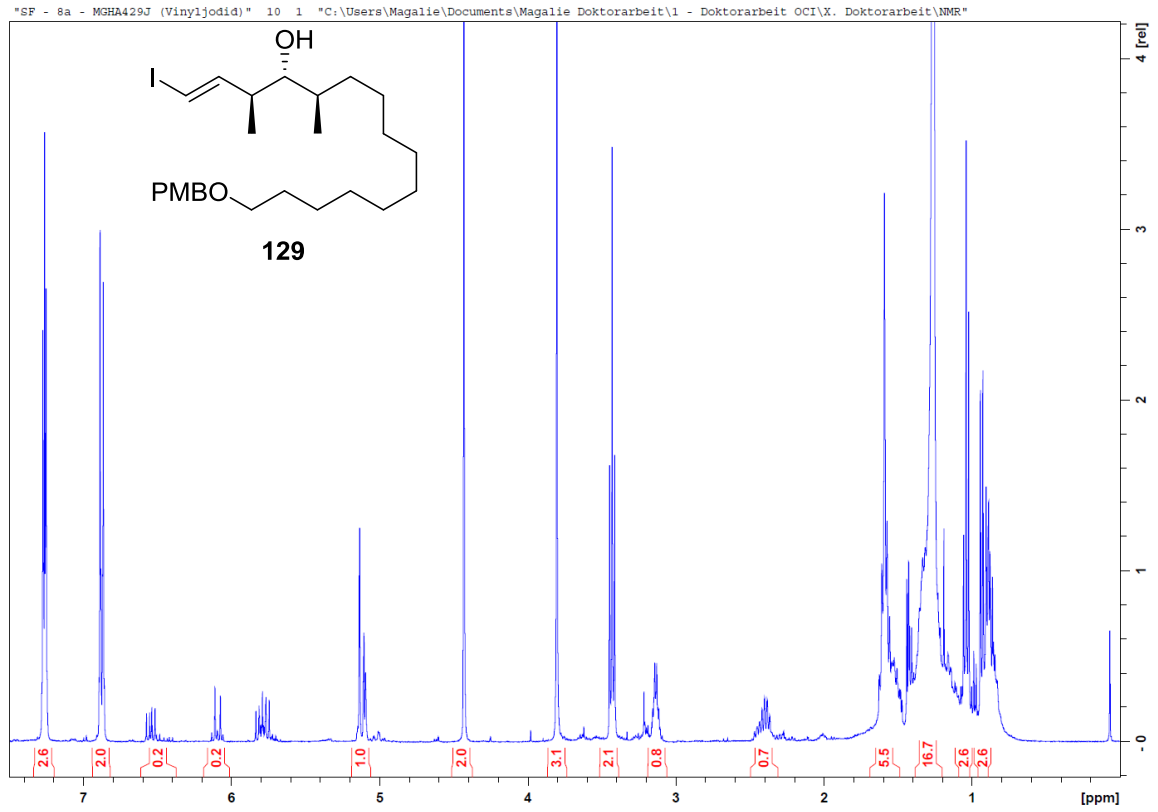
Kupplungsprodukt **124** (^1H):



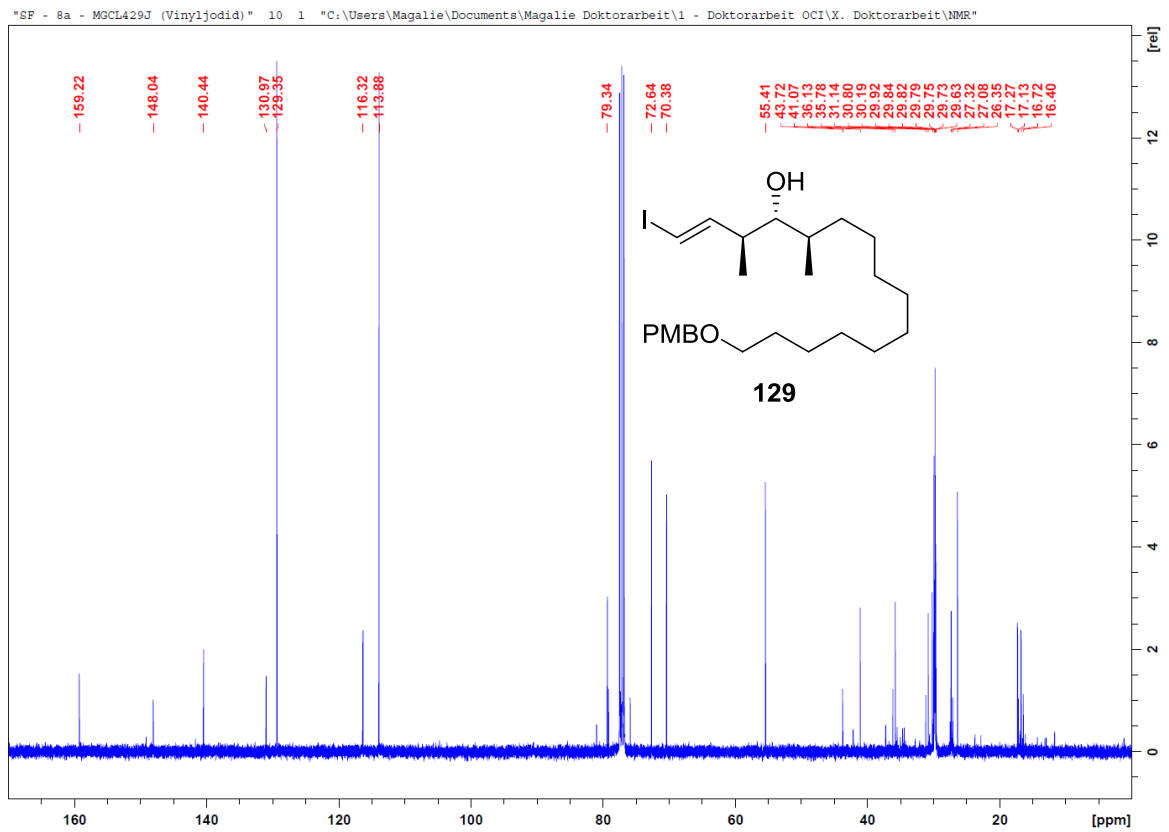
Kupplungsprodukt **124** (^{13}C):



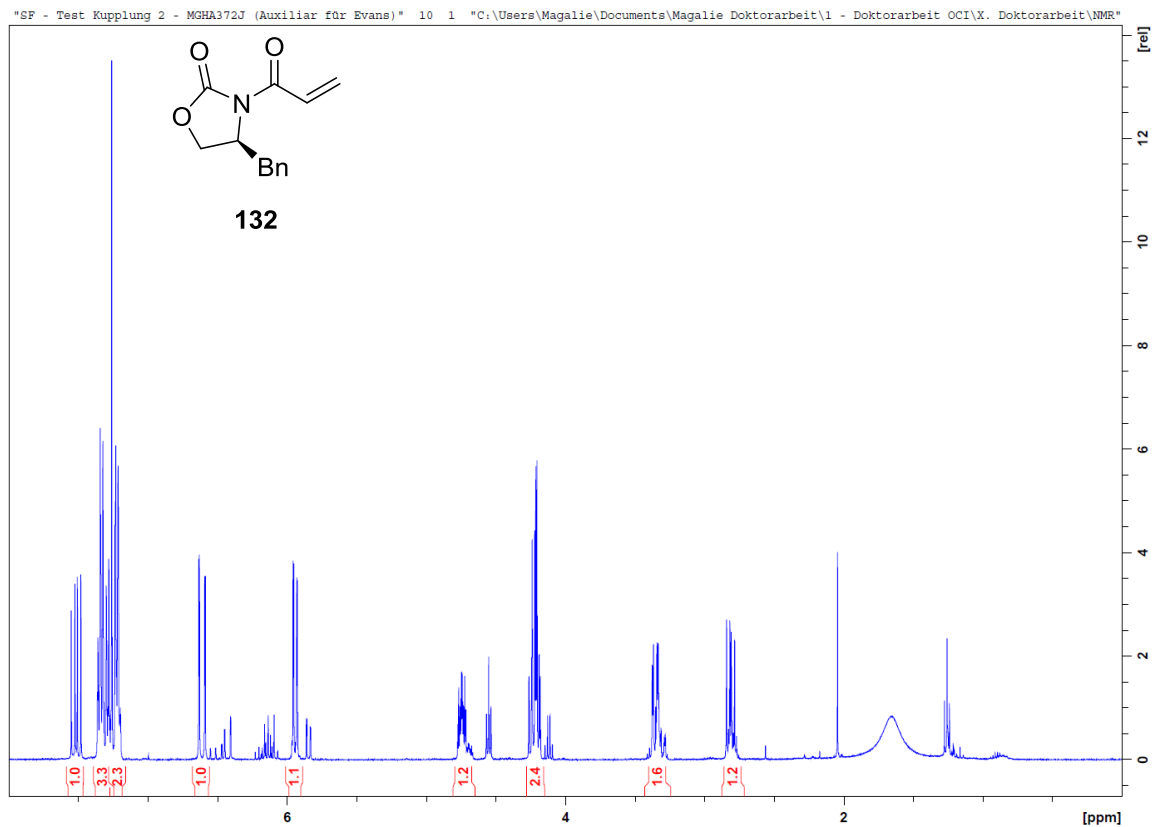
Vinyliodid **129** (^1H):



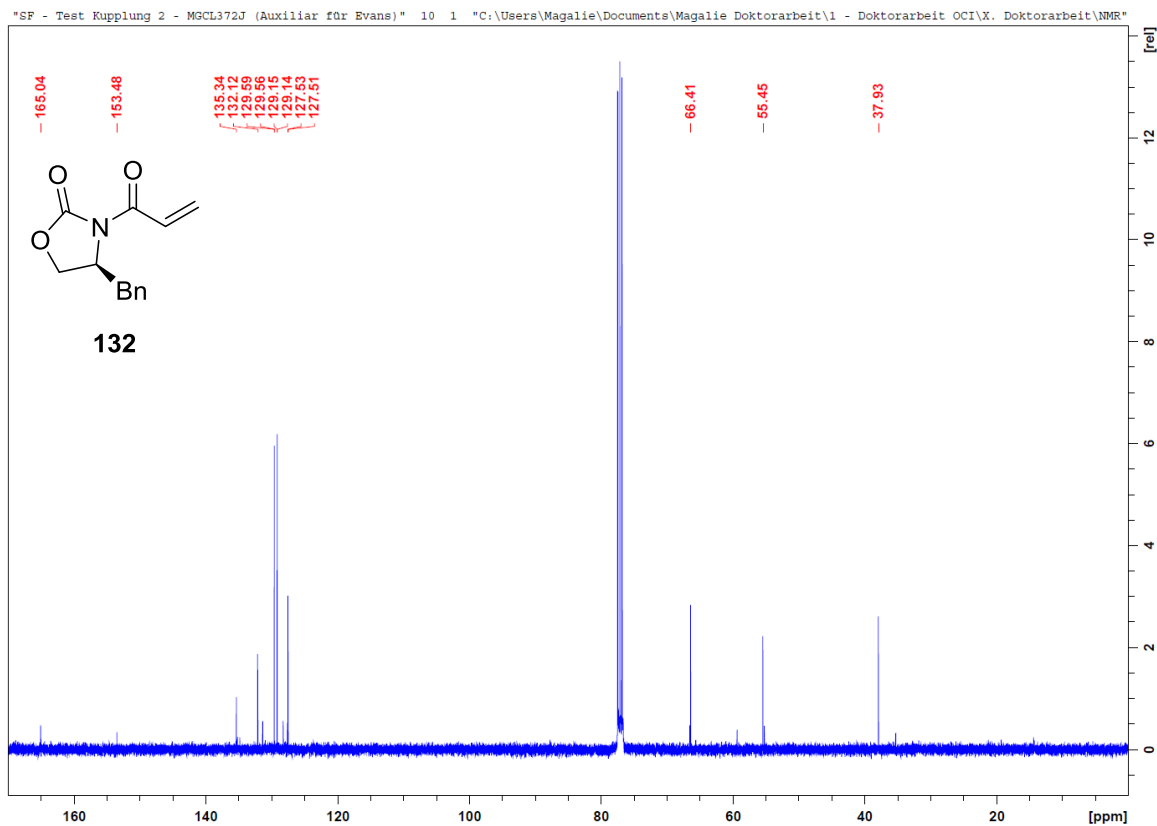
Vinyliodid **129** (^{13}C):



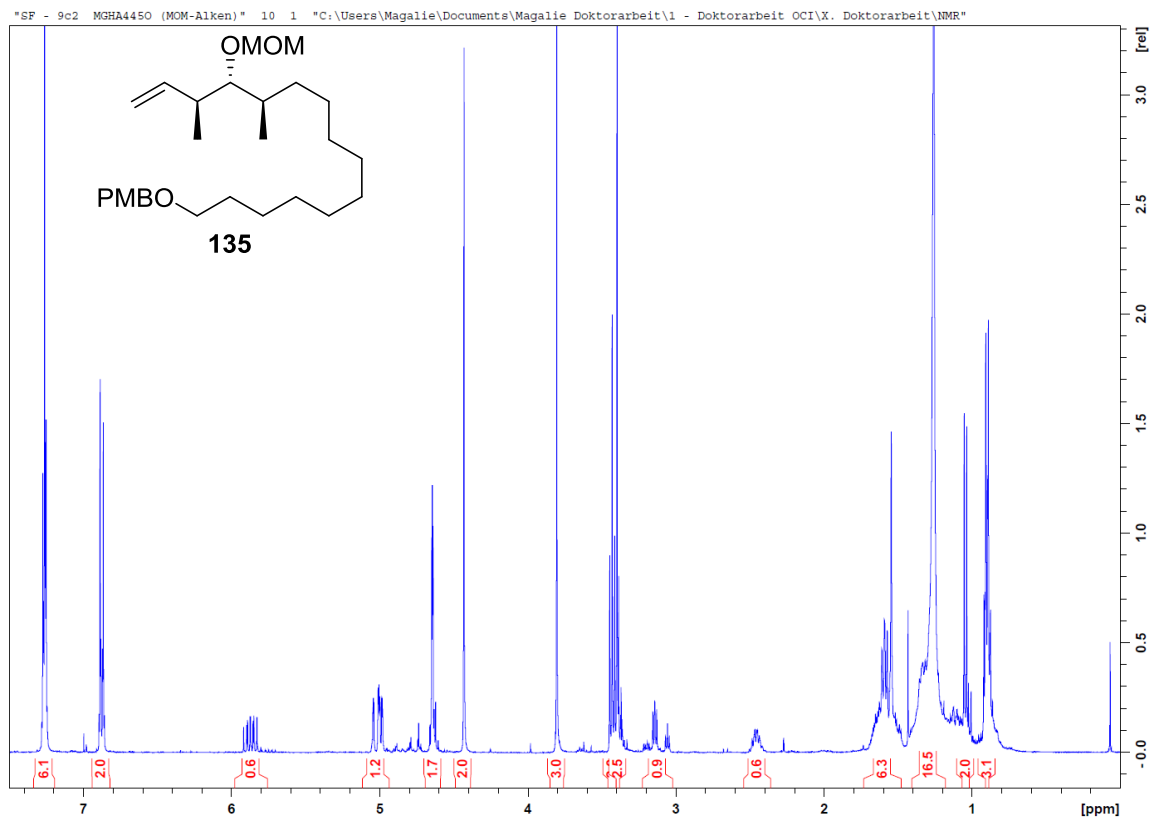
(S)-3-Acryloyl-4-benzyloxazolidin-2-on (**132**) (¹H):



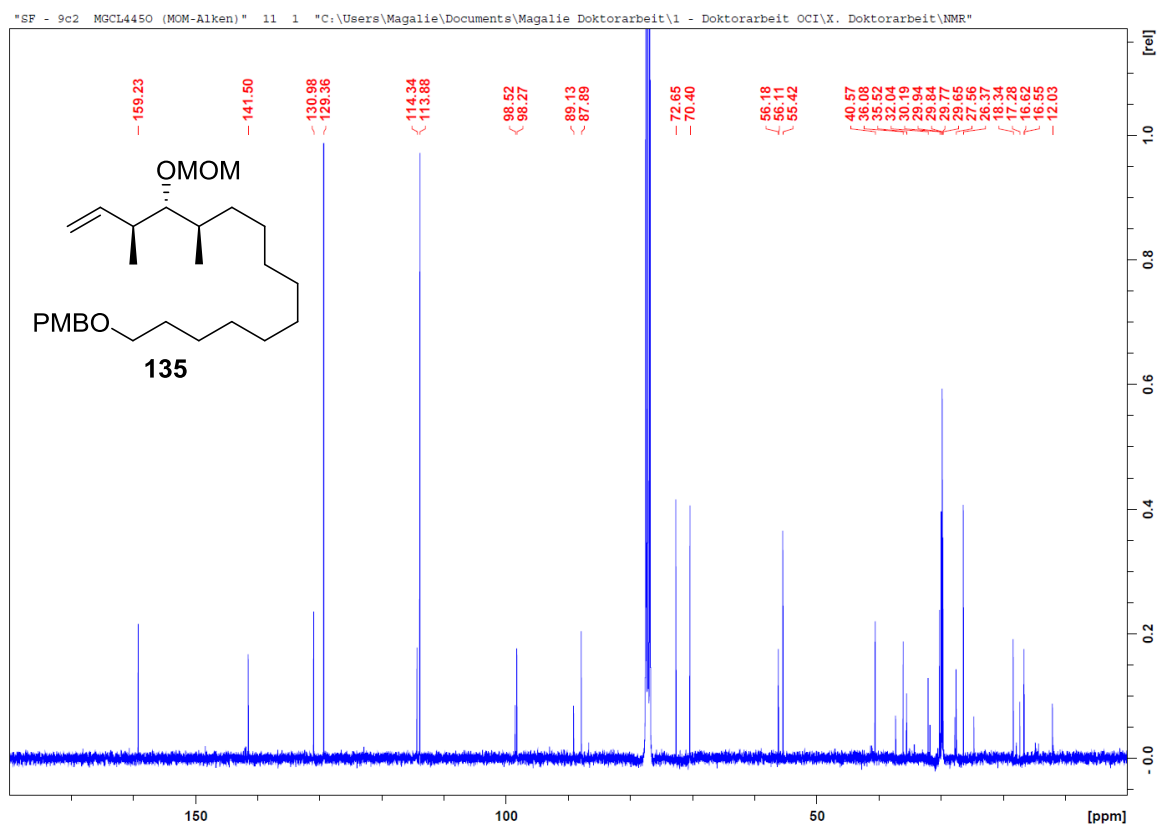
(S)-3-Acryloyl-4-benzyloxazolidin-2-on (**132**) (¹³C):



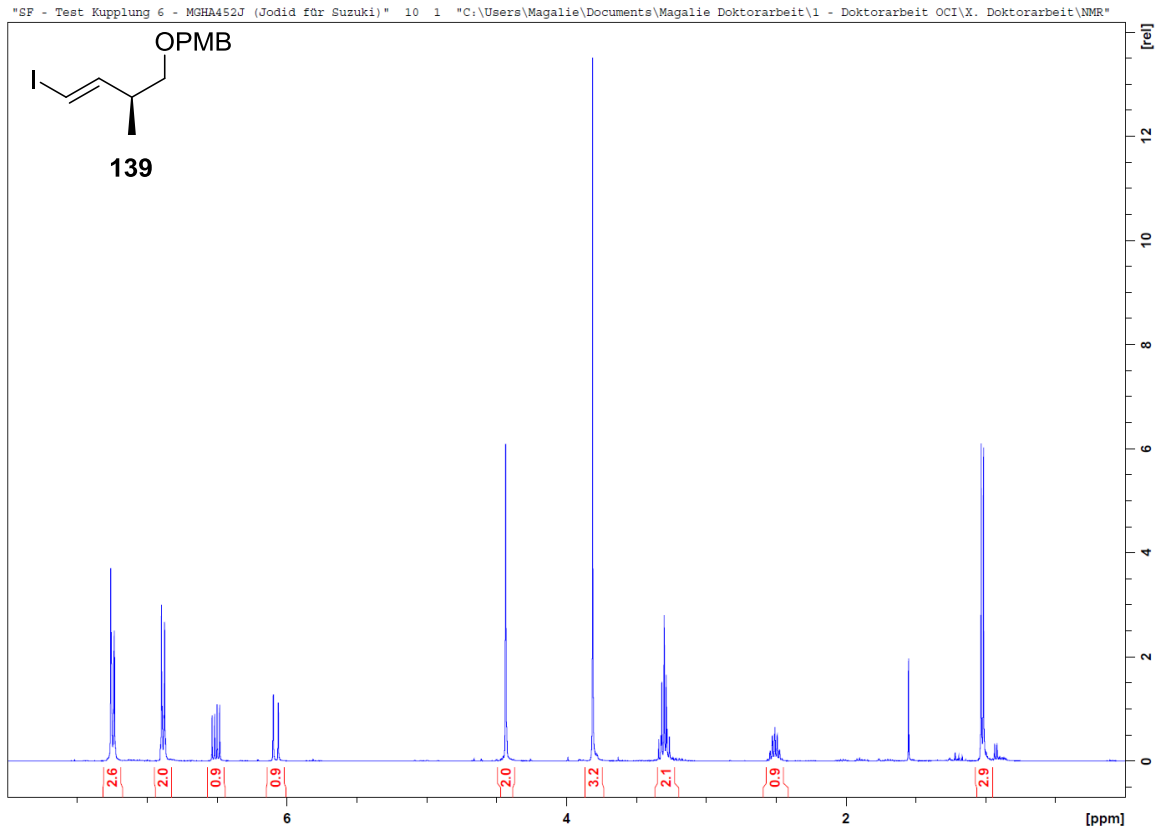
Alken **135** (¹H):



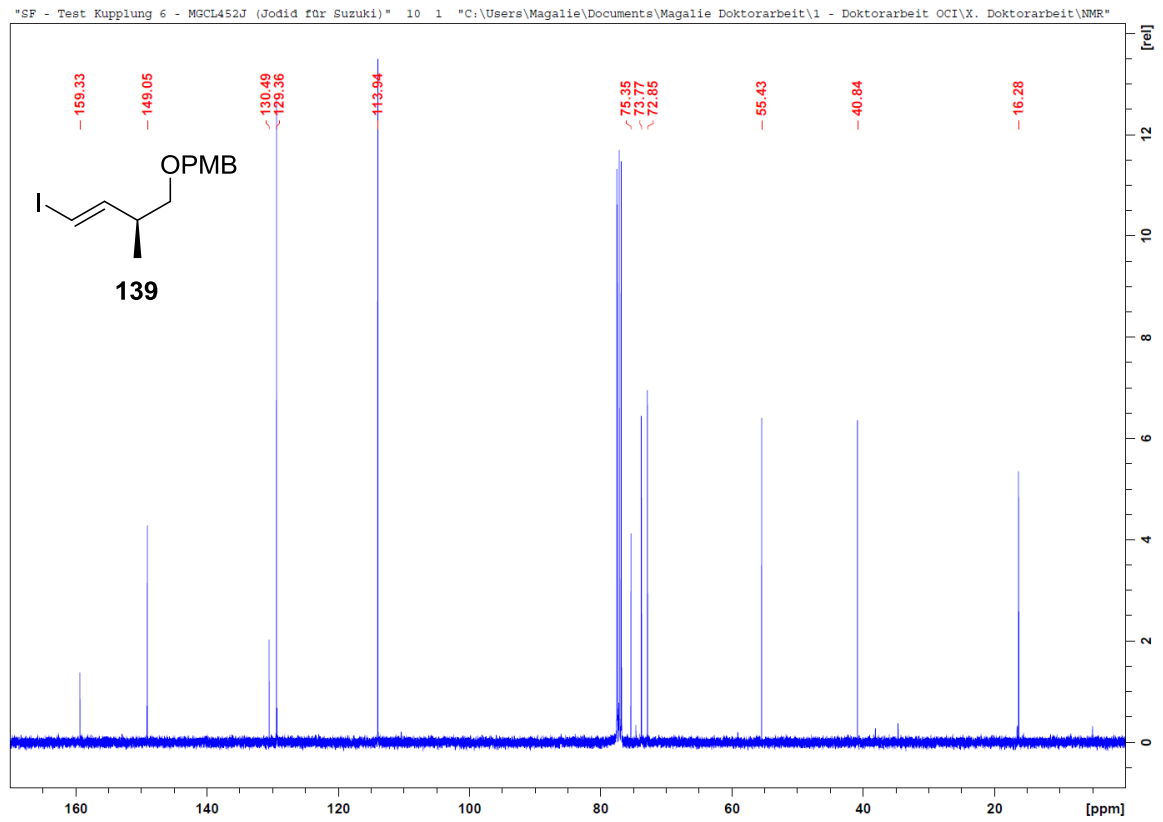
Alken **135** (¹³C):



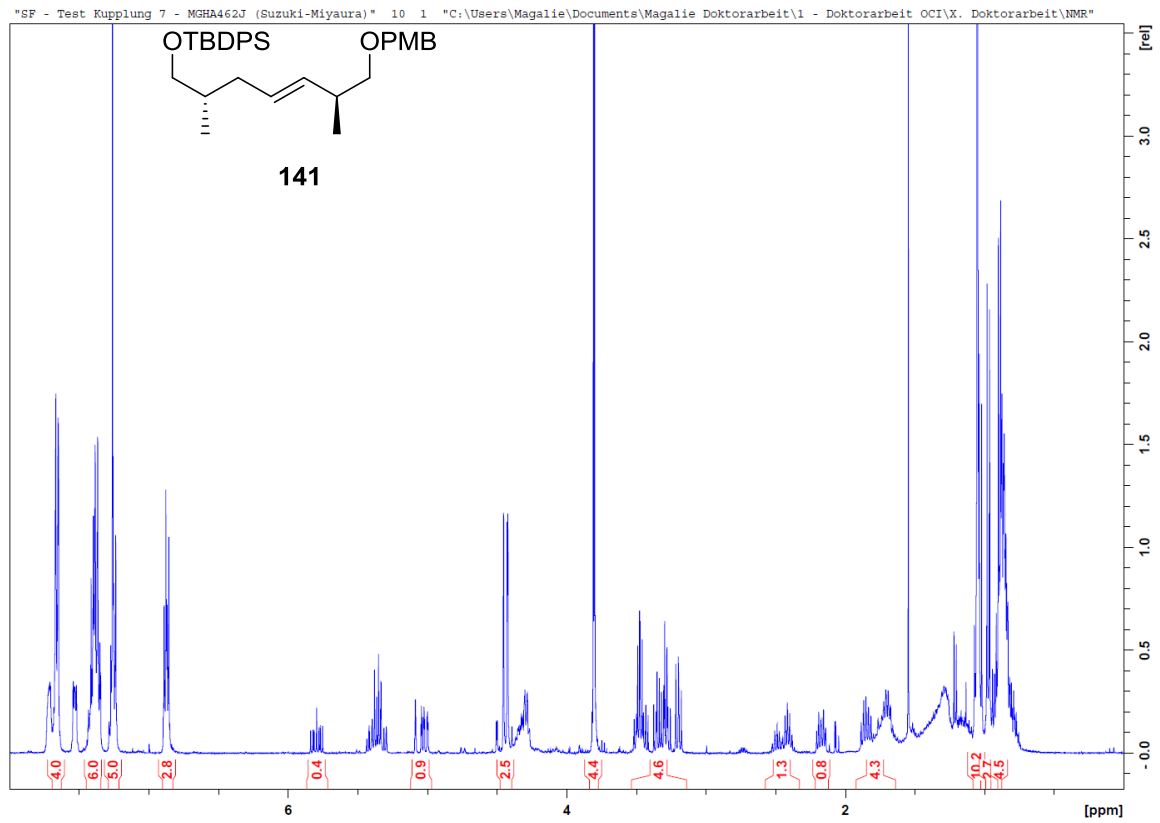
Vinyliodid **139** (^1H):



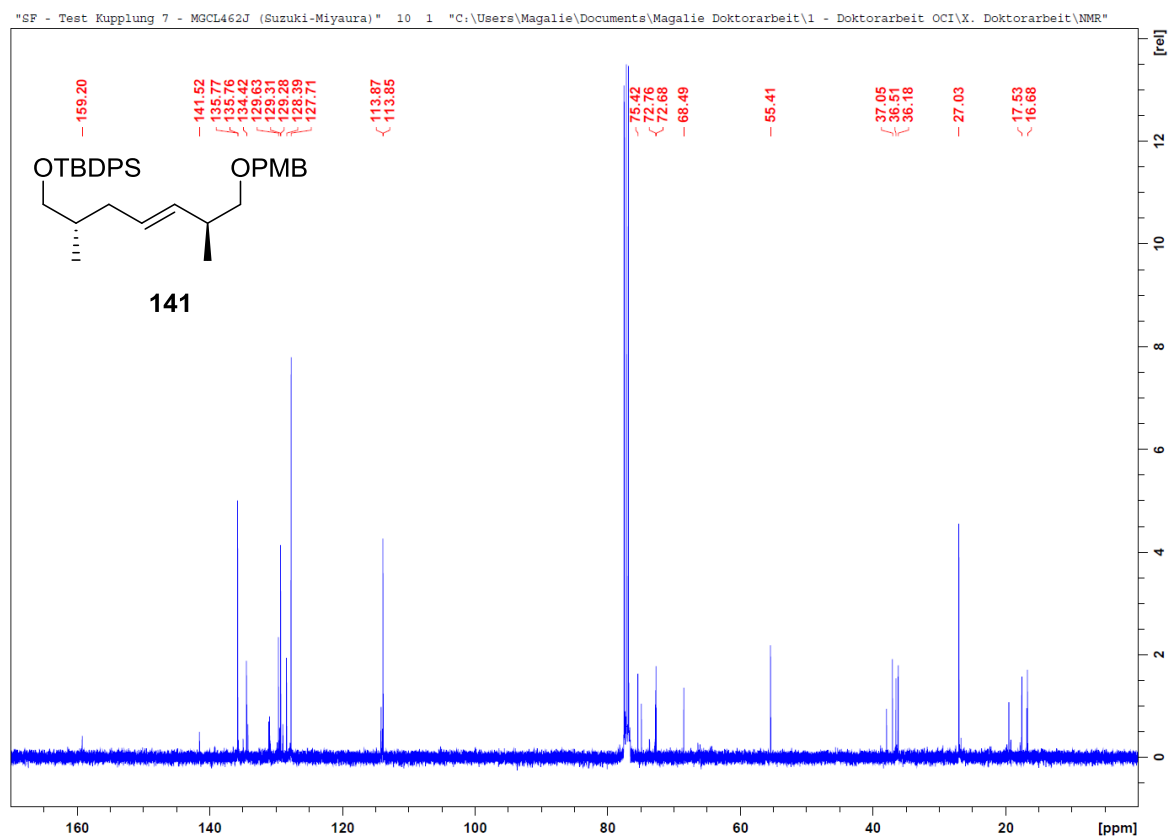
Vinyliodid **139** (^{13}C):



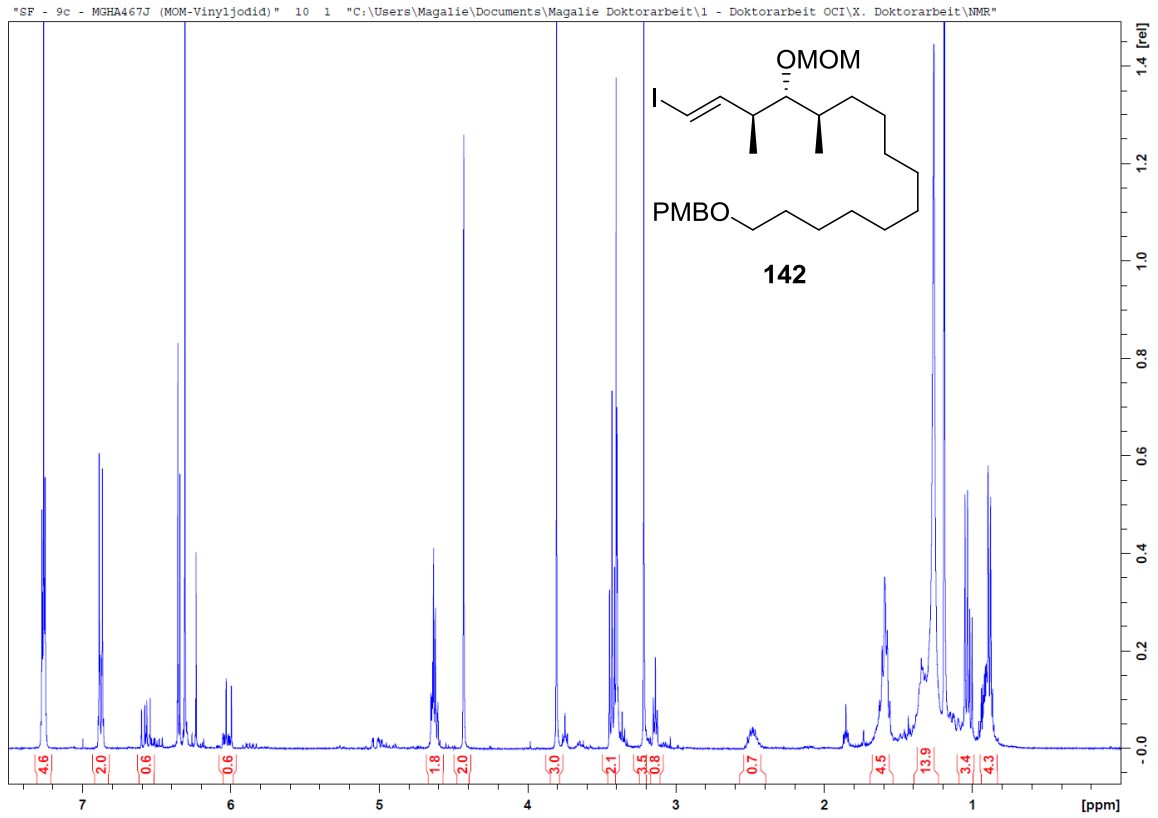
Suzuki-Kupplungsprodukt **141** (^1H):



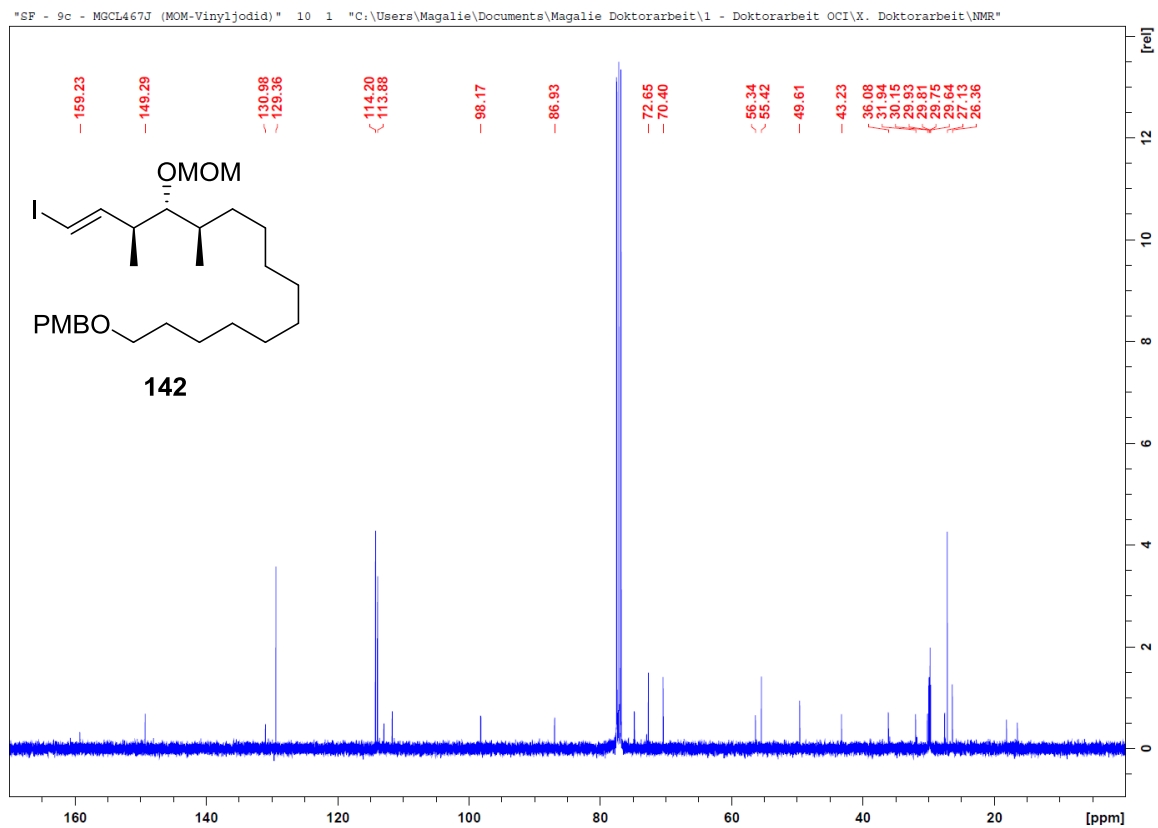
Suzuki-Kupplungsprodukt **141** (^{13}C):



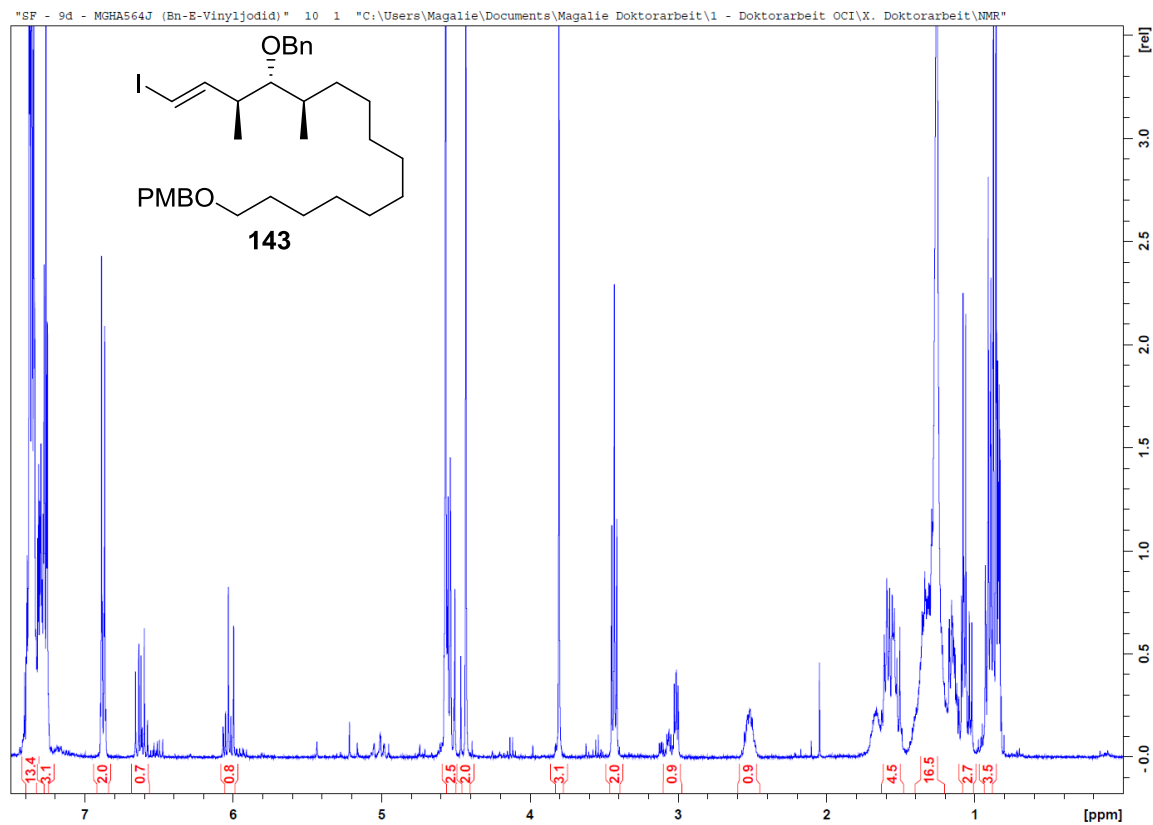
Vinyliodid **142** (¹H):



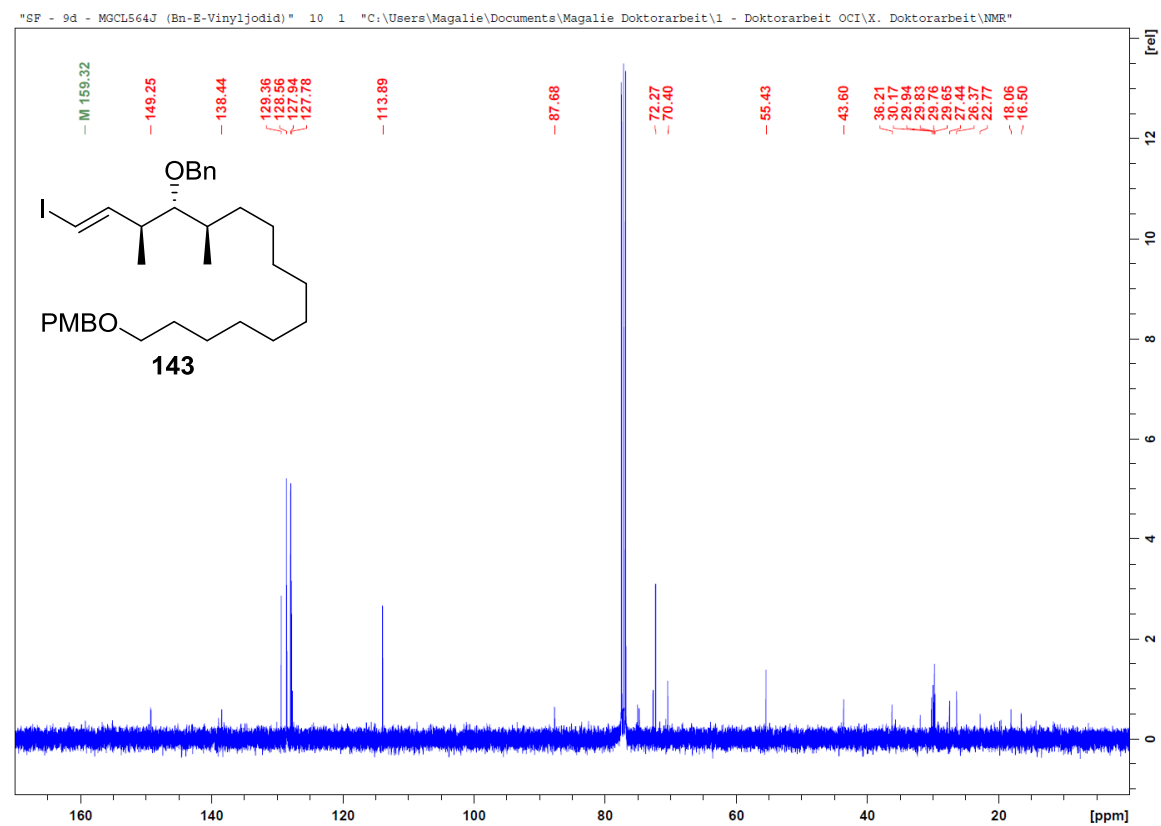
Vinyliodid **142** (¹³C):



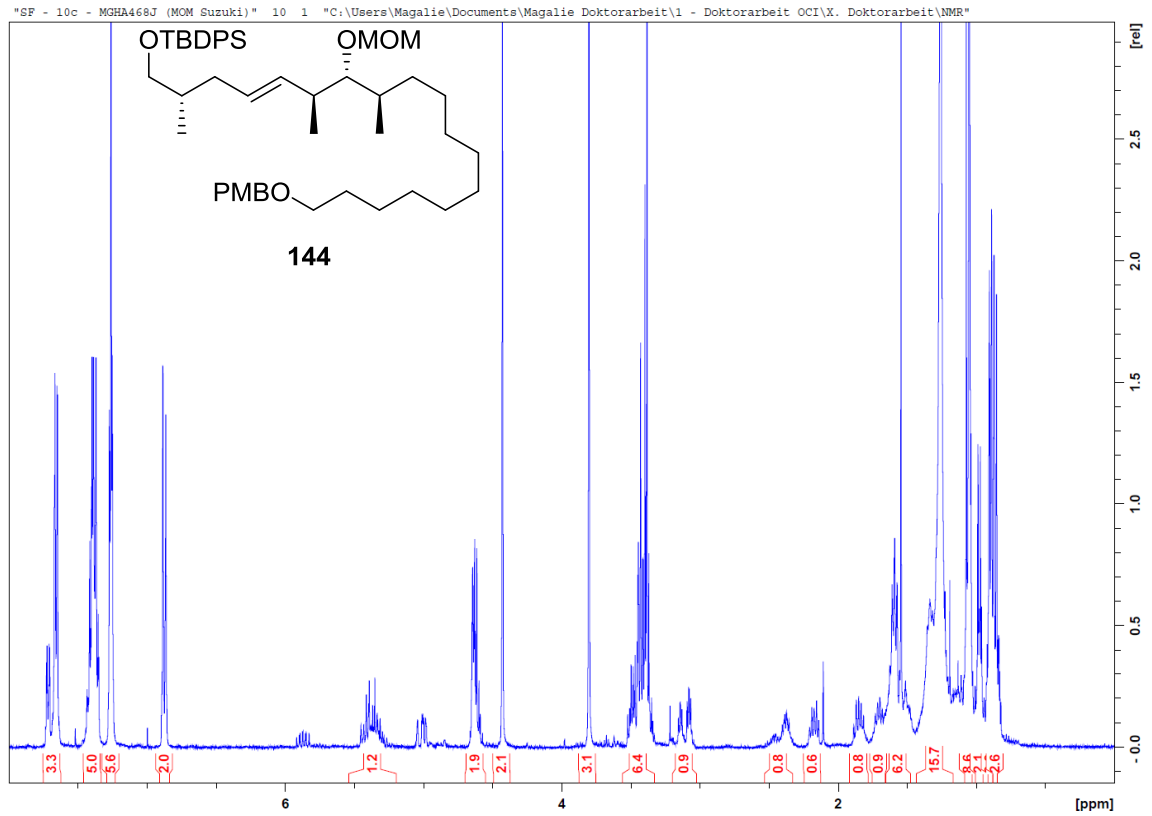
Vinyliodid **143** (^1H):



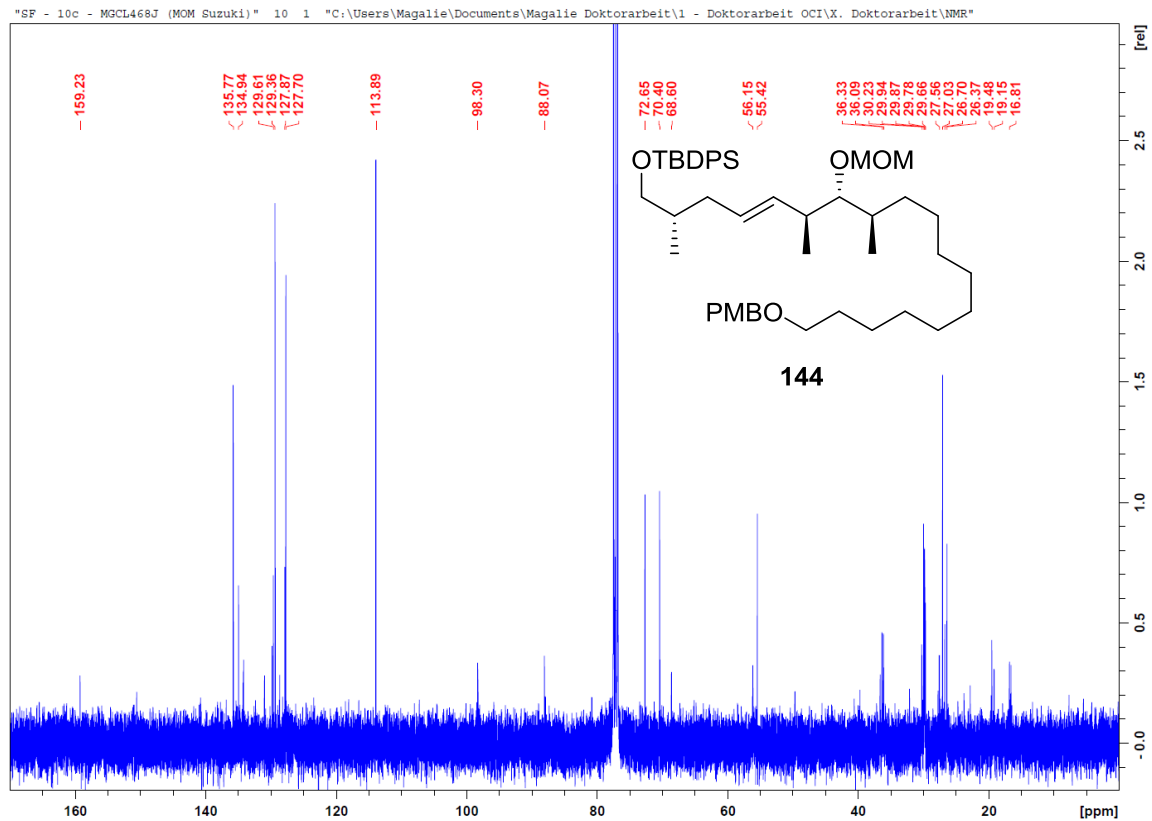
Vinyliodid **143** (^{13}C):



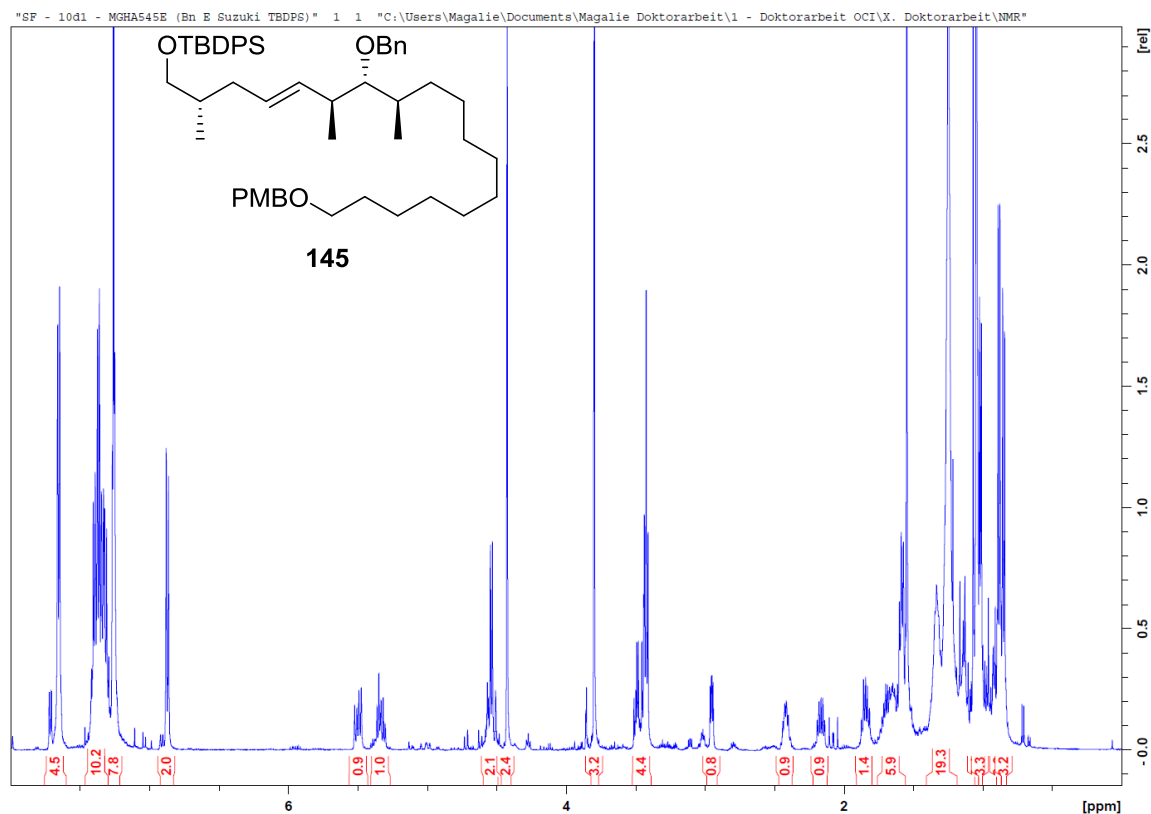
Suzuki-Kupplungsprodukt **144** (¹H):



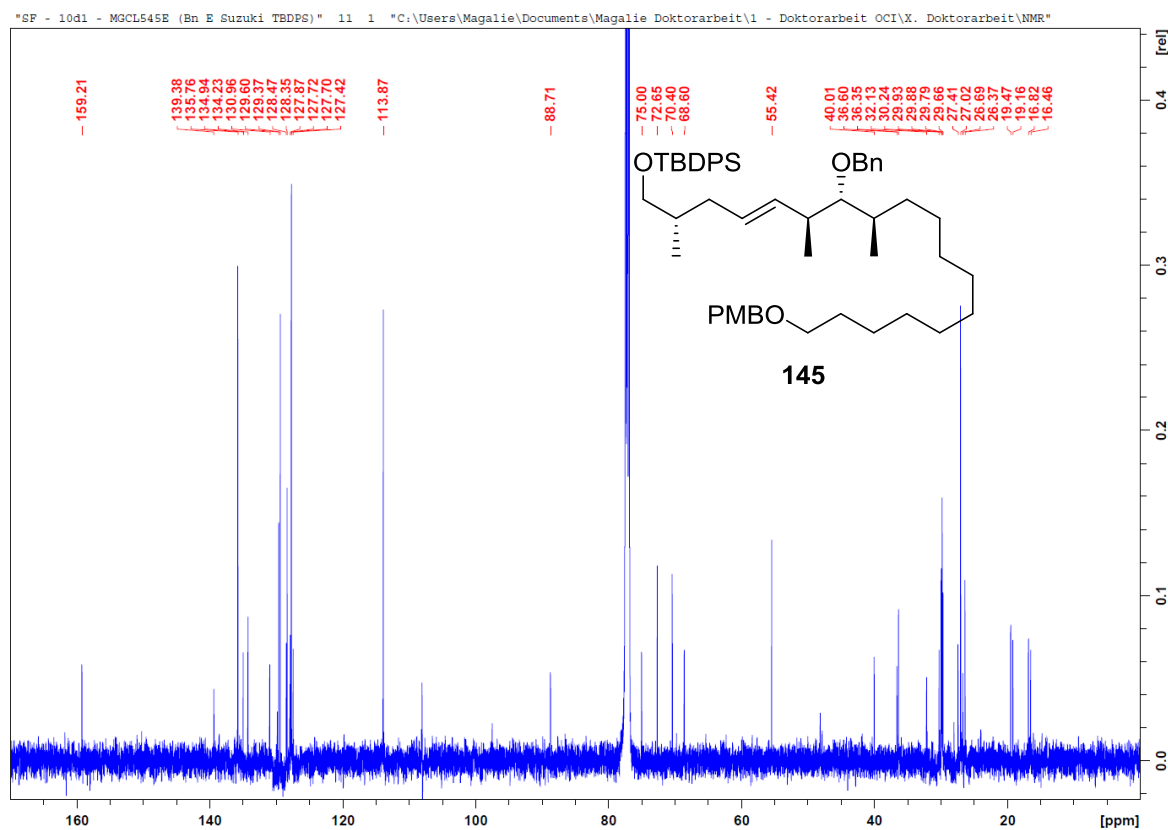
Suzuki-Kupplungsprodukt **144** (¹³C):



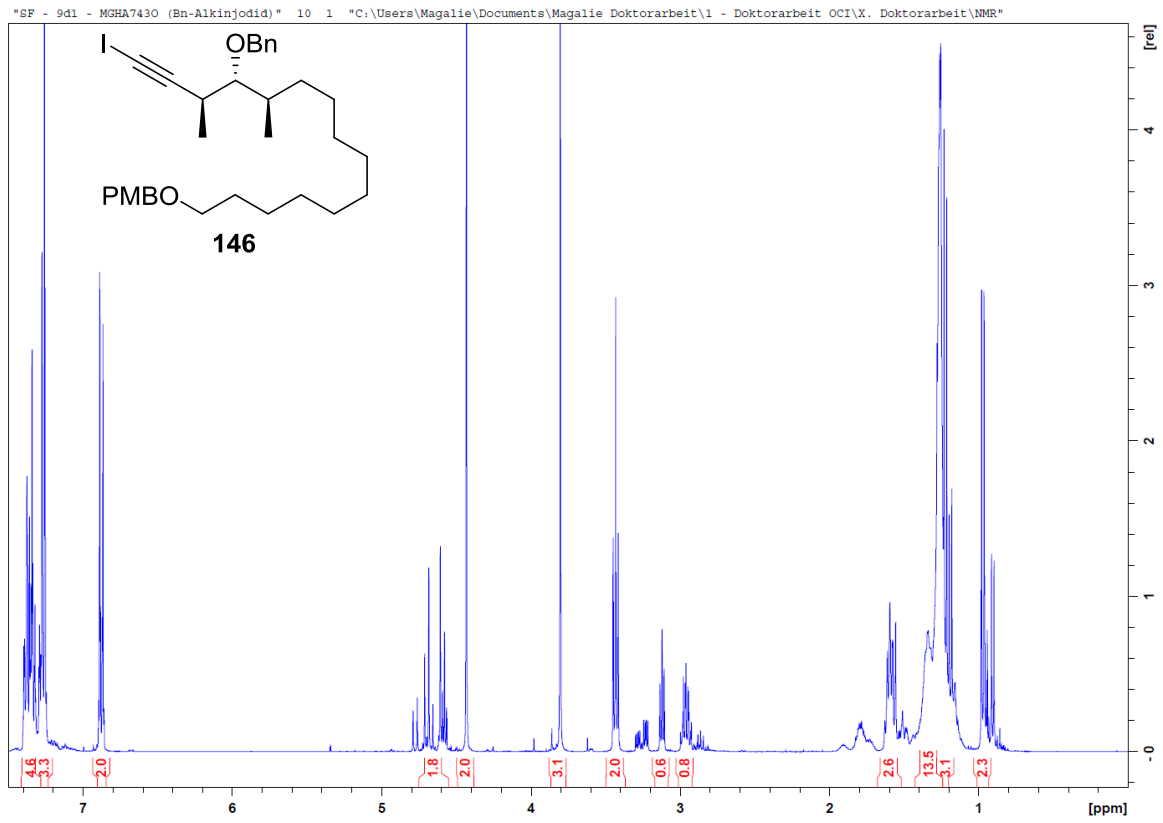
Suzuki-Kupplungsprodukt **145** (¹H):



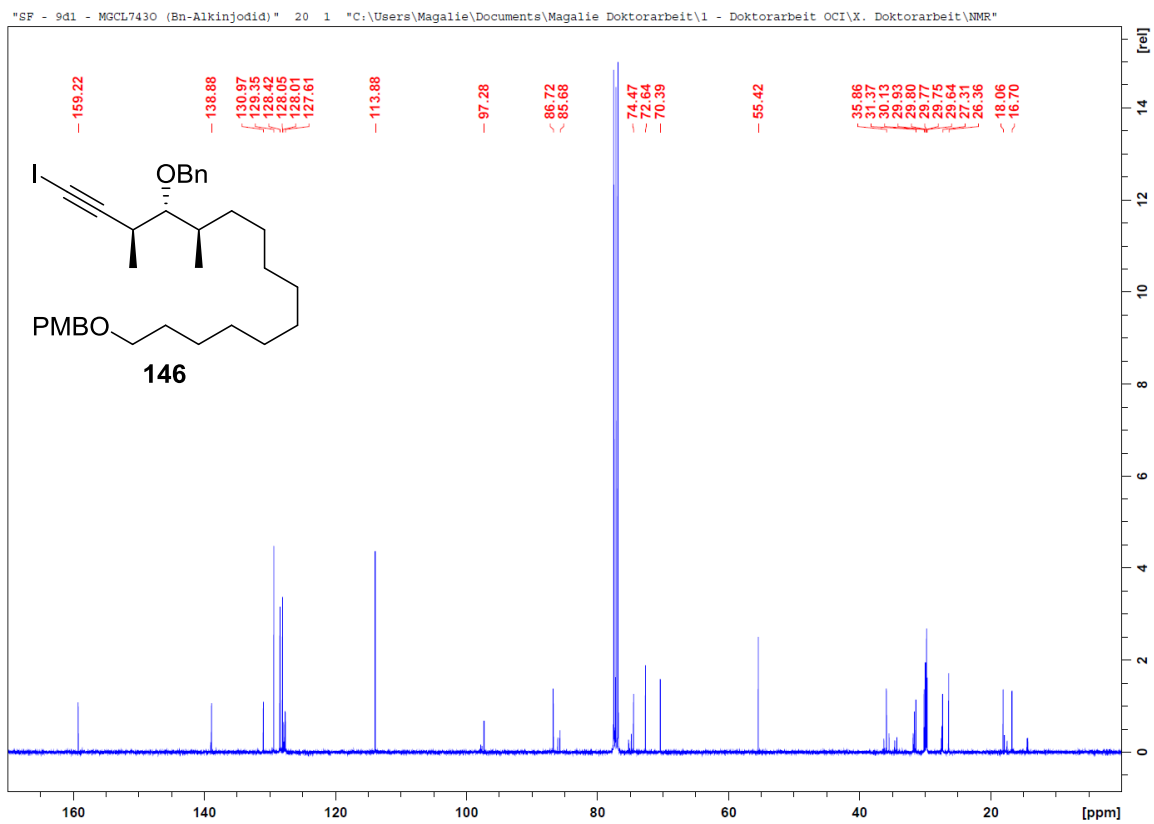
Suzuki-Kupplungsprodukt **145** (¹³C):

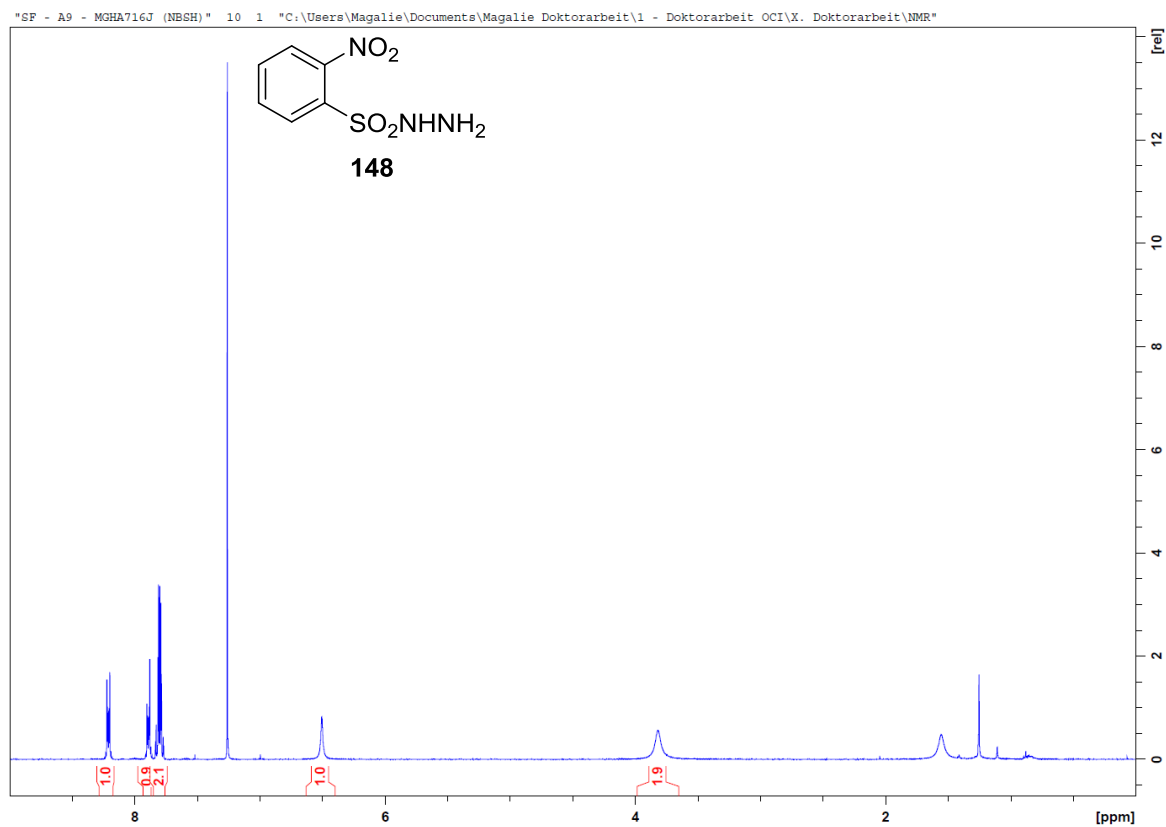
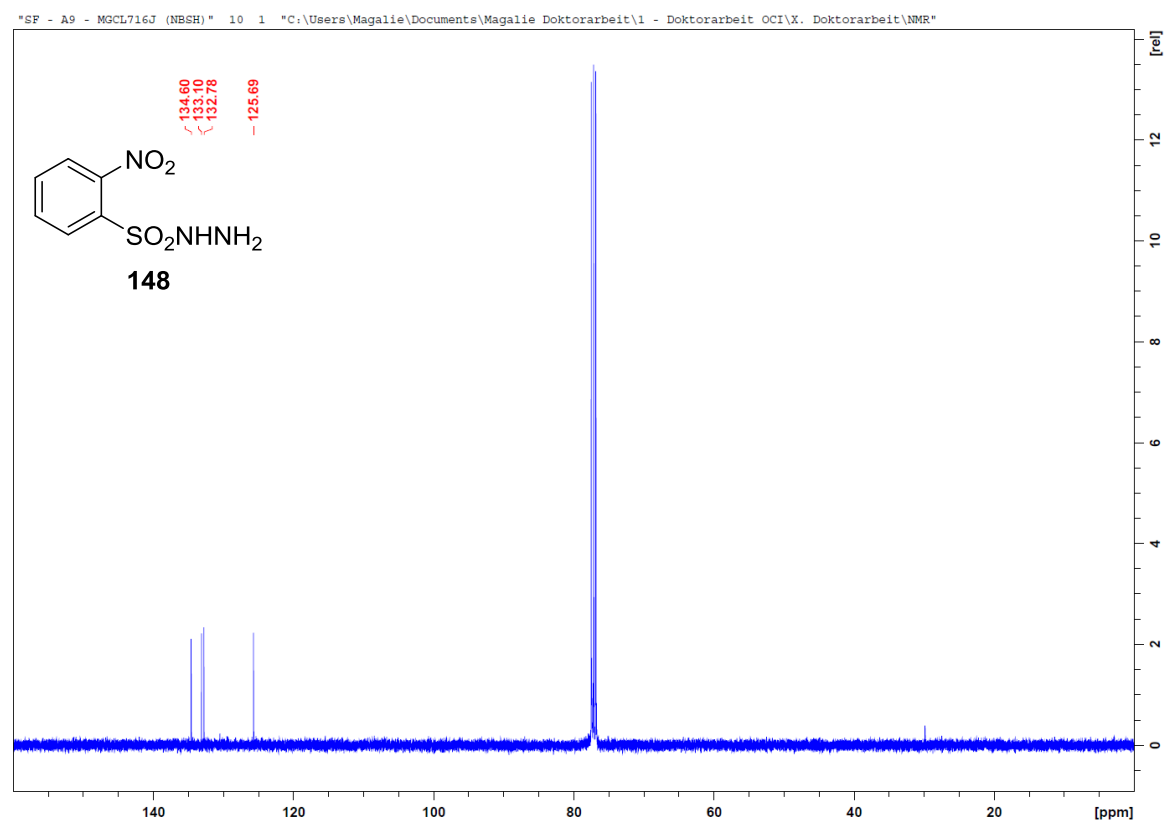


Alkiniodid **146** (^1H):

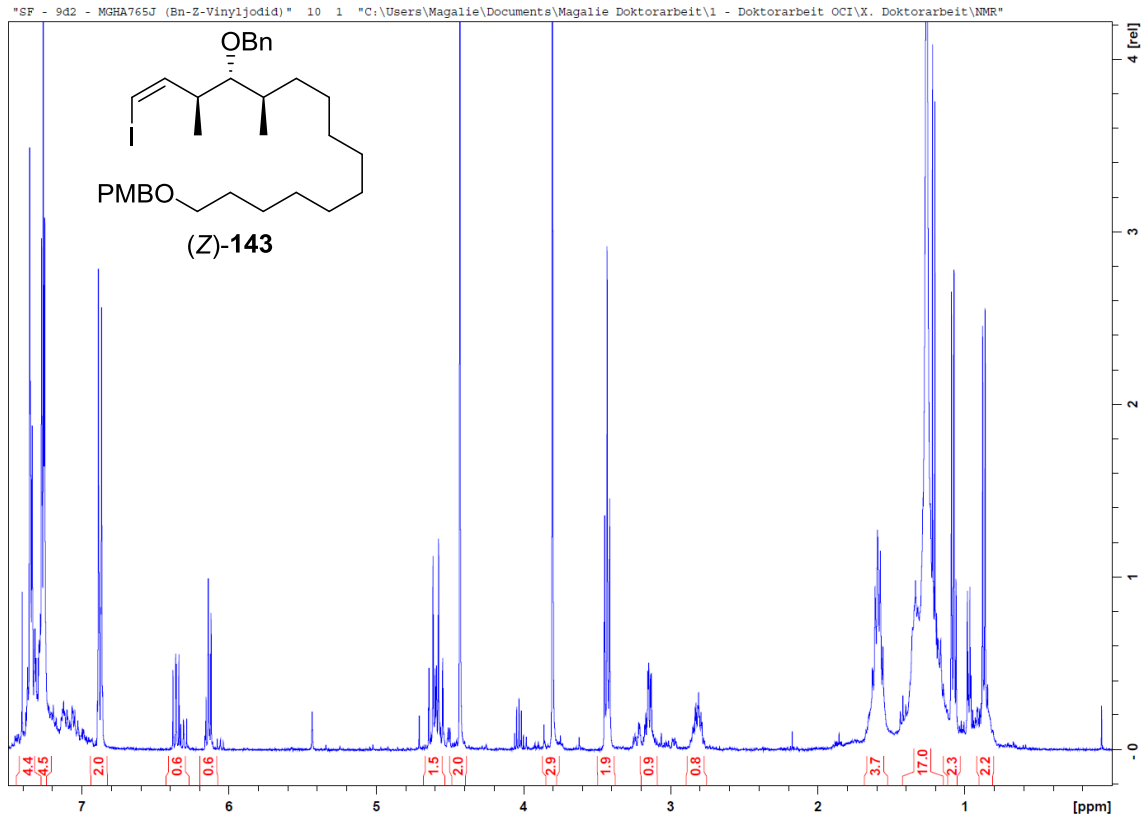


Alkiniodid **146** (^{13}C):

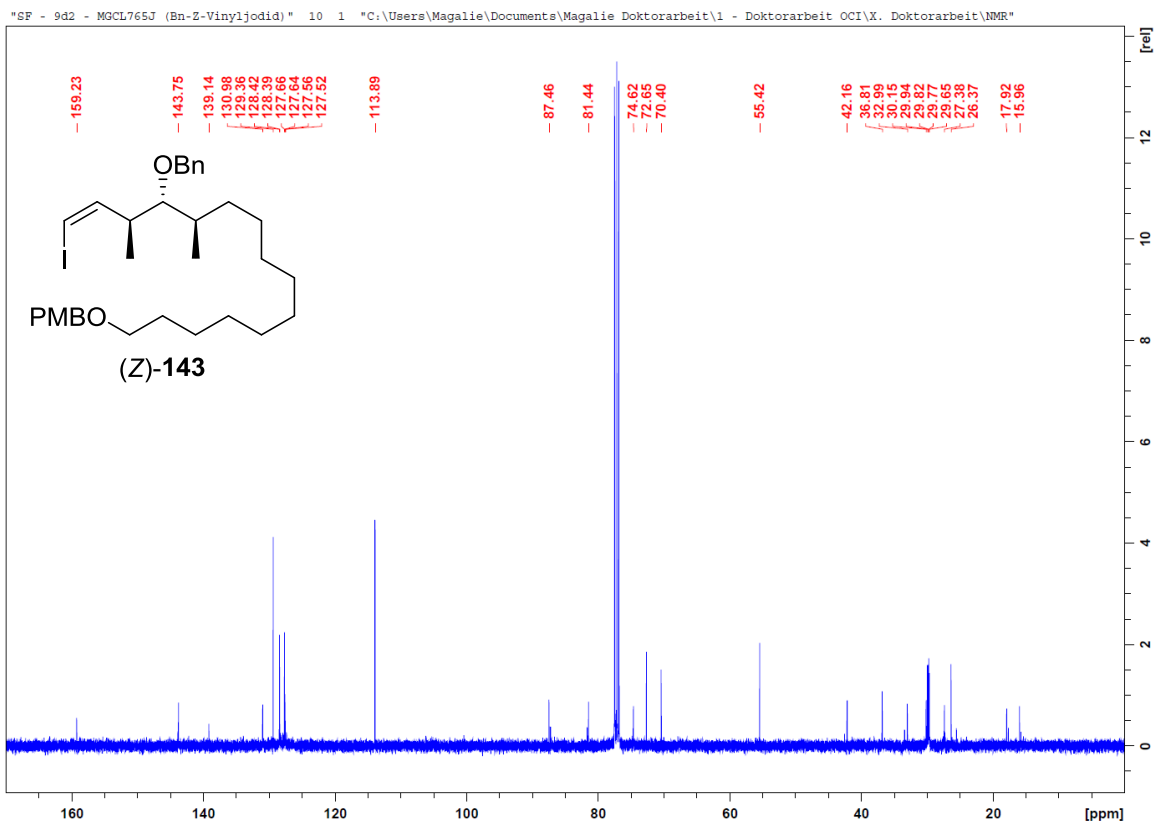


2-Nitrobenzensulfonhydrazid (**148**) (^1H):2-Nitrobenzensulfonhydrazid (**148**) (^{13}C):

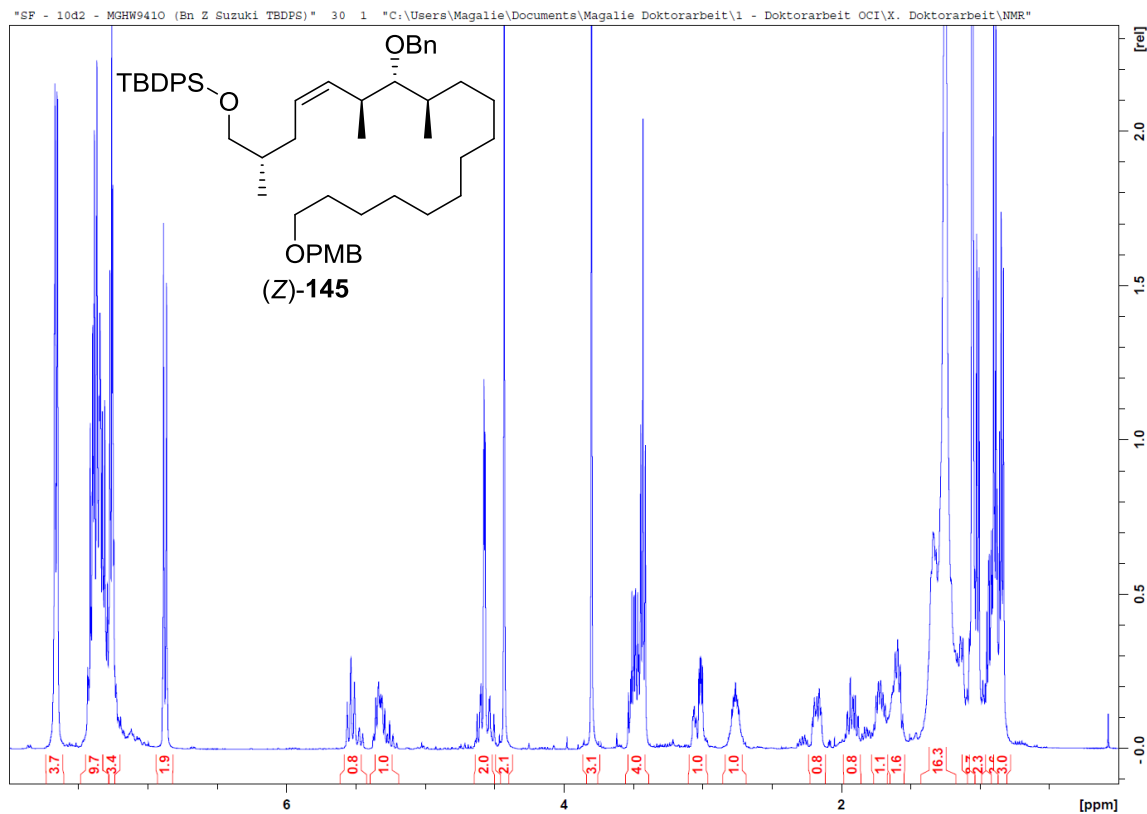
Vinyliodid (Z)-143 (¹H):



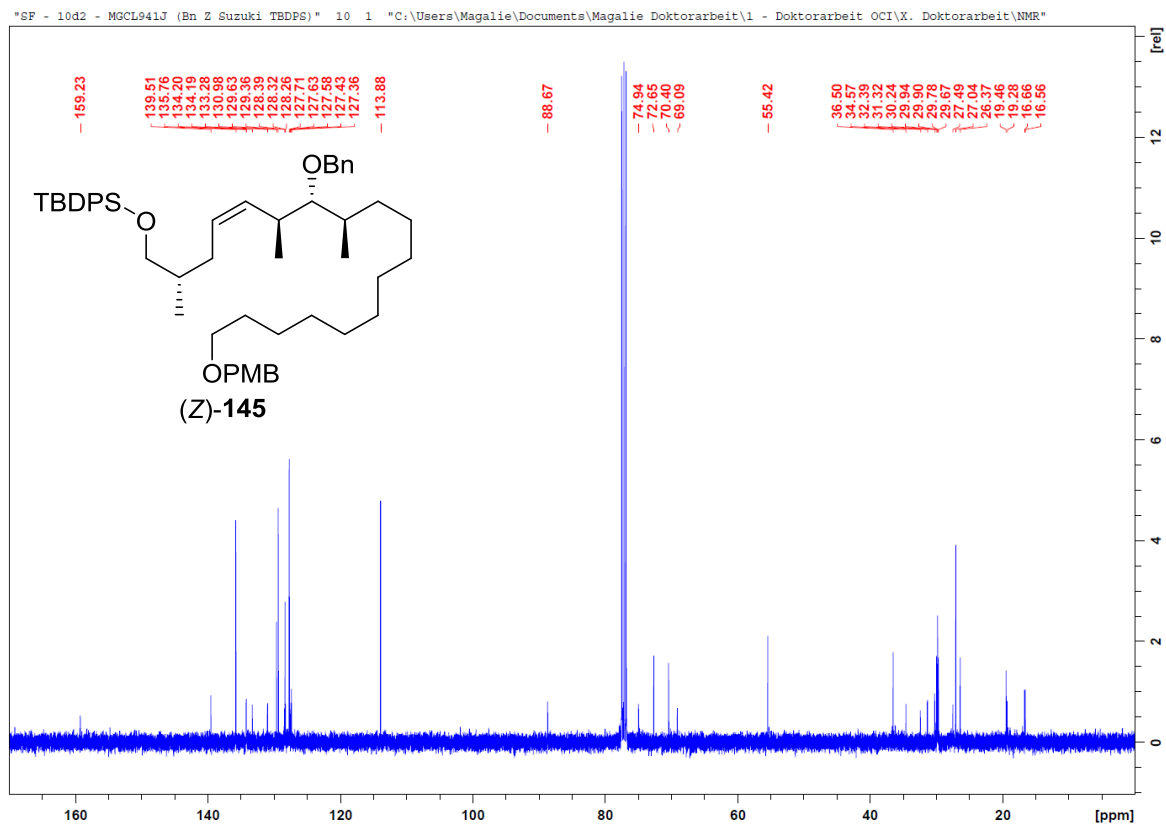
Vinyliodid (Z)-143 (¹³C):



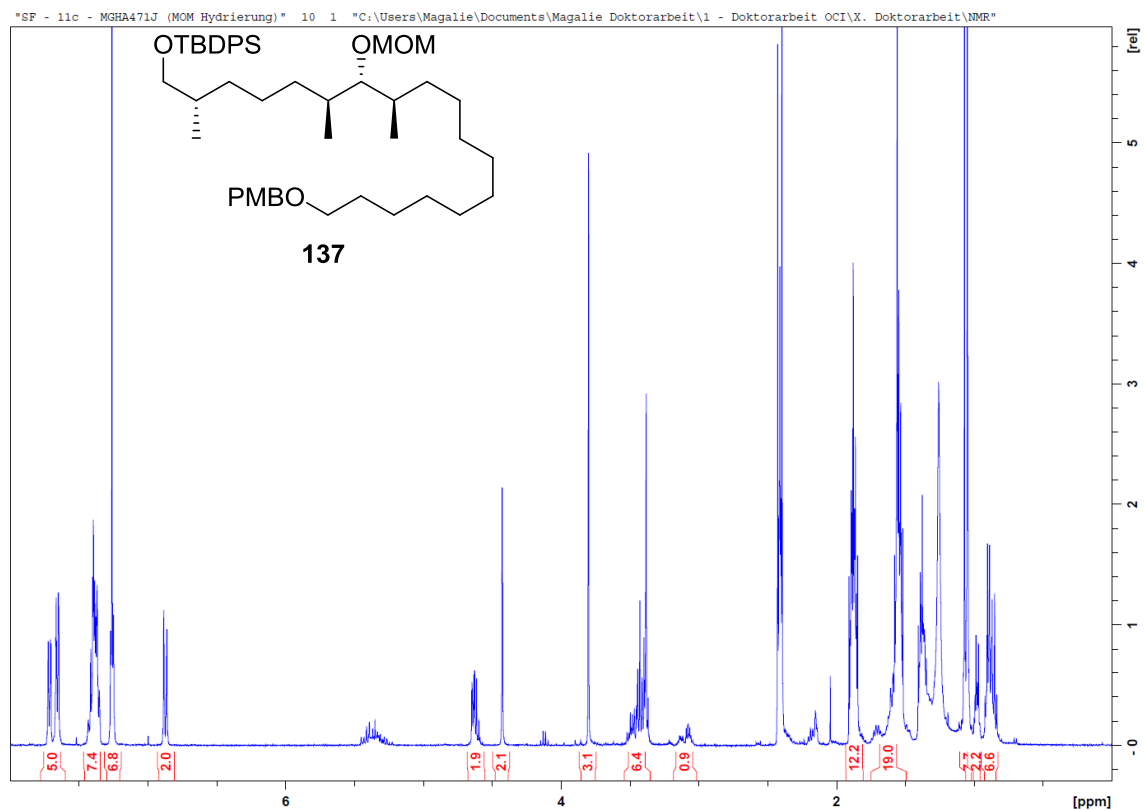
Suzuki-Kupplungsprodukt (Z)-145 (¹H):



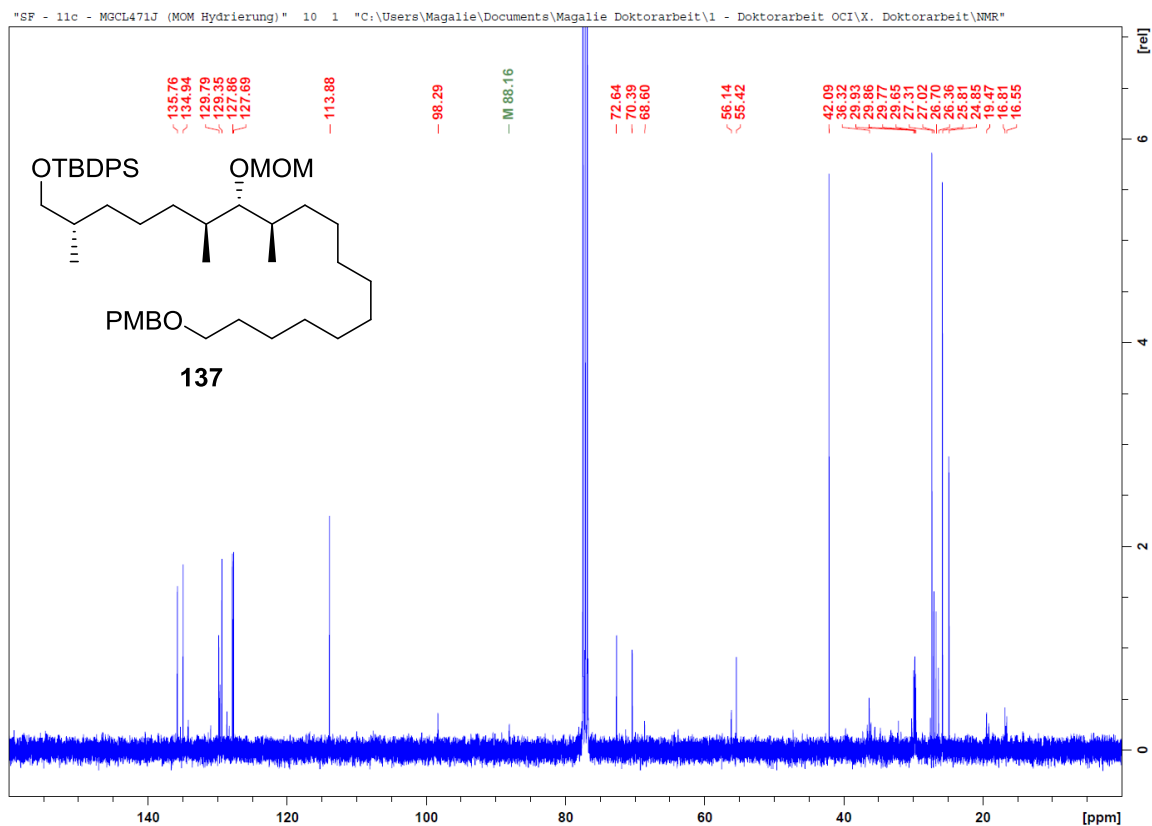
Suzuki-Kupplungsprodukt (Z)-145 (¹³C):



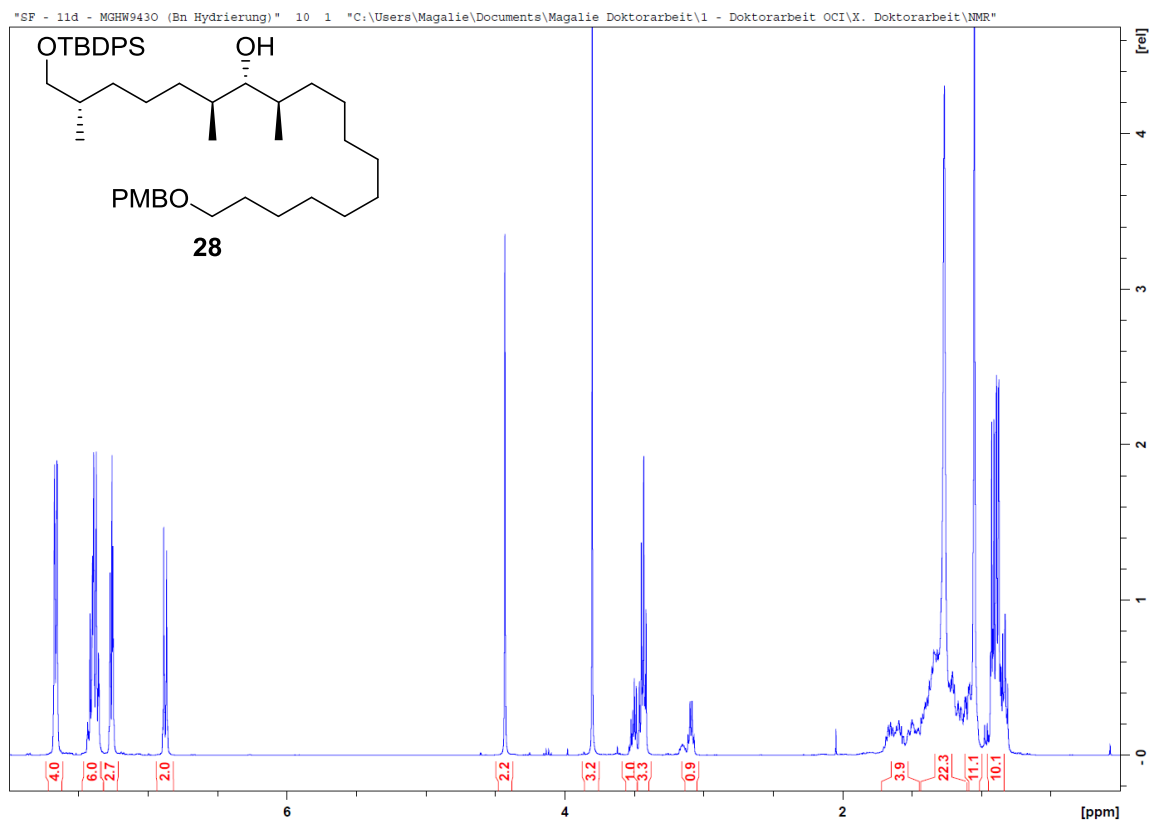
PMB-Ether **137** (¹H):



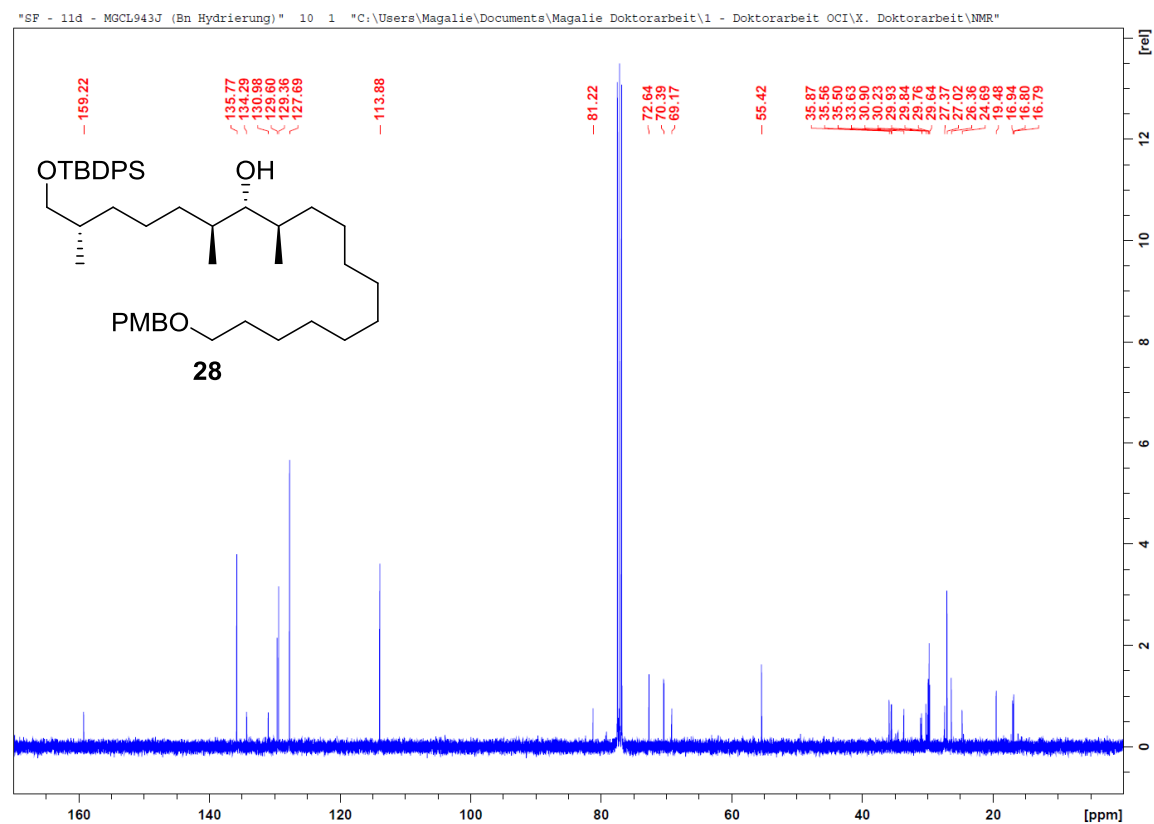
PMB-Ether **137** (¹³C):



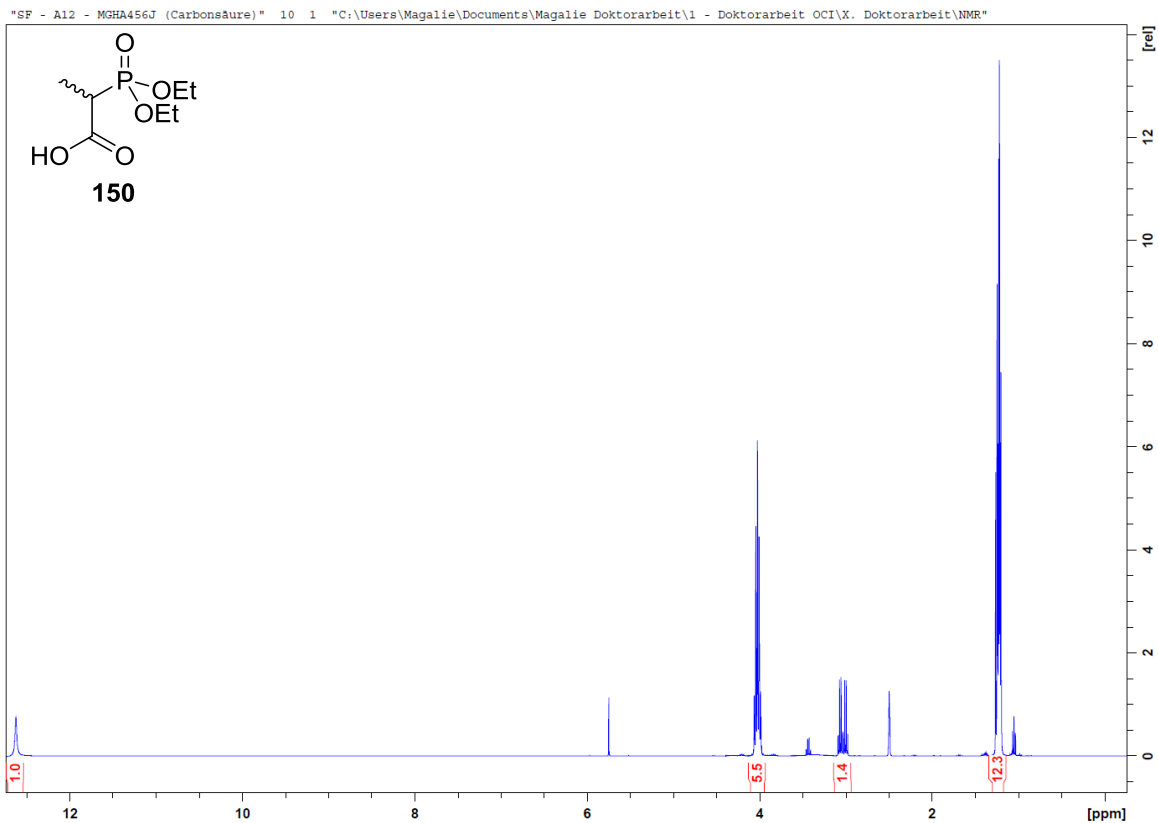
Alkohol **28** (^1H):



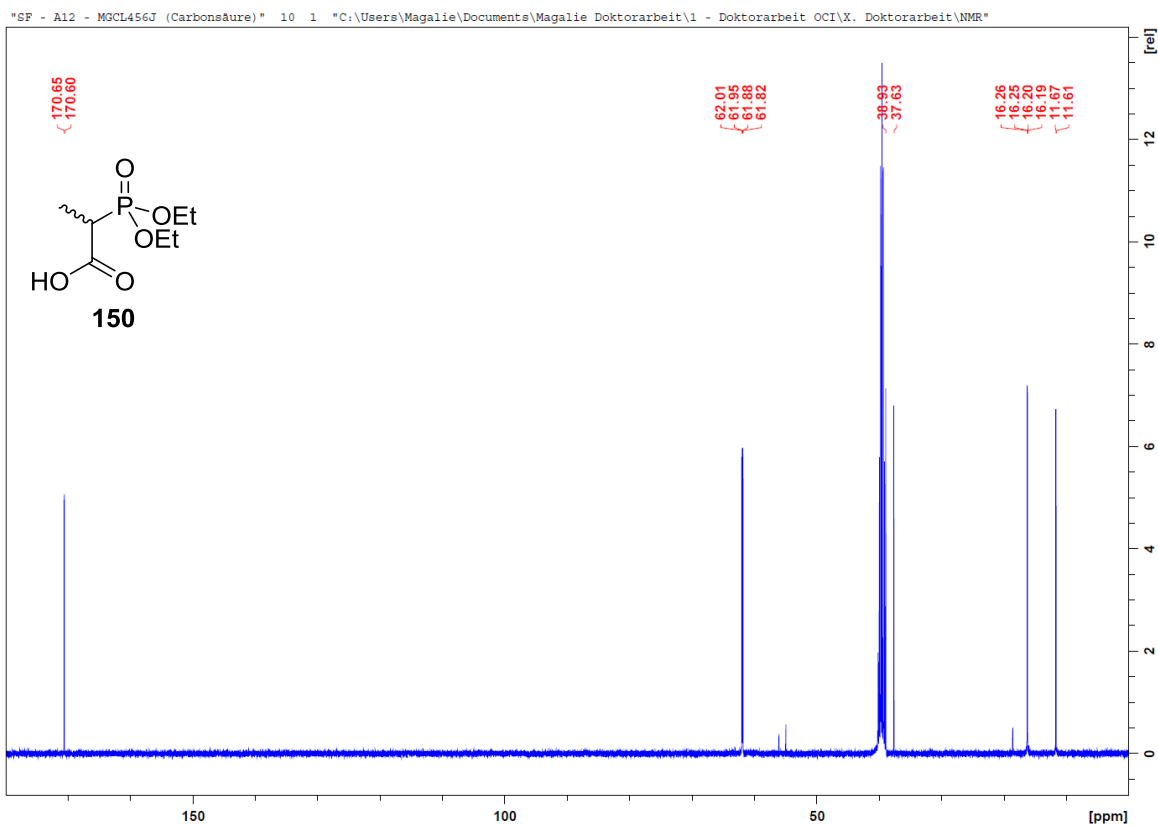
Alkohol **28** (^{13}C):



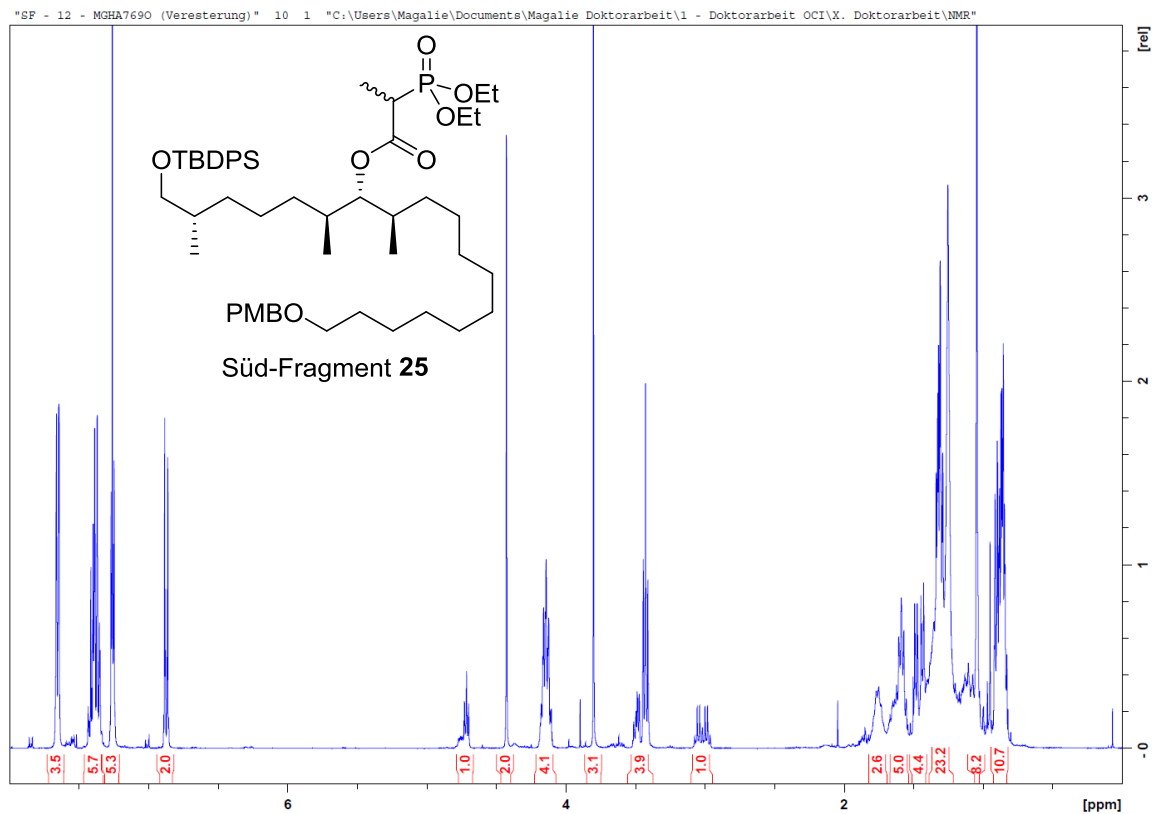
2-(Diethoxyphosphoryl)propansäure (**150**) (¹H):



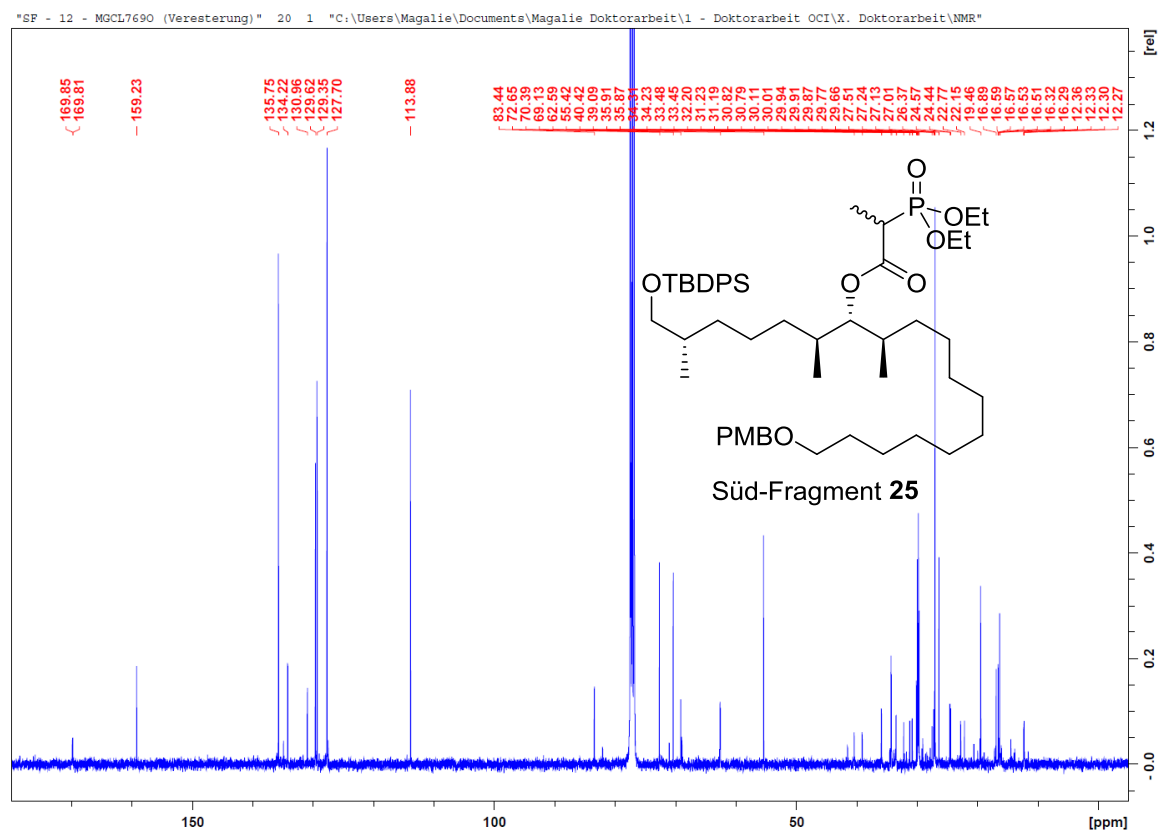
2-(Diethoxyphosphoryl)propansäure (**150**) (¹³C):



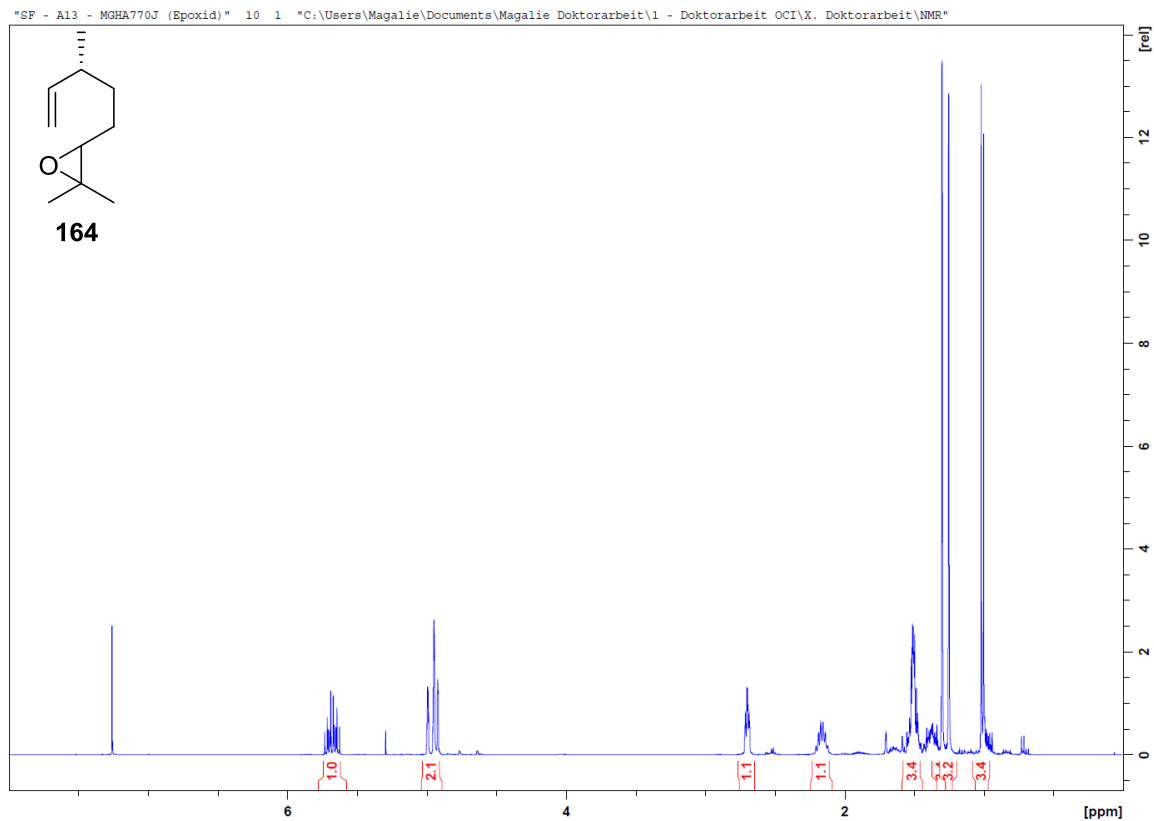
Phosphonat **25** (^1H):



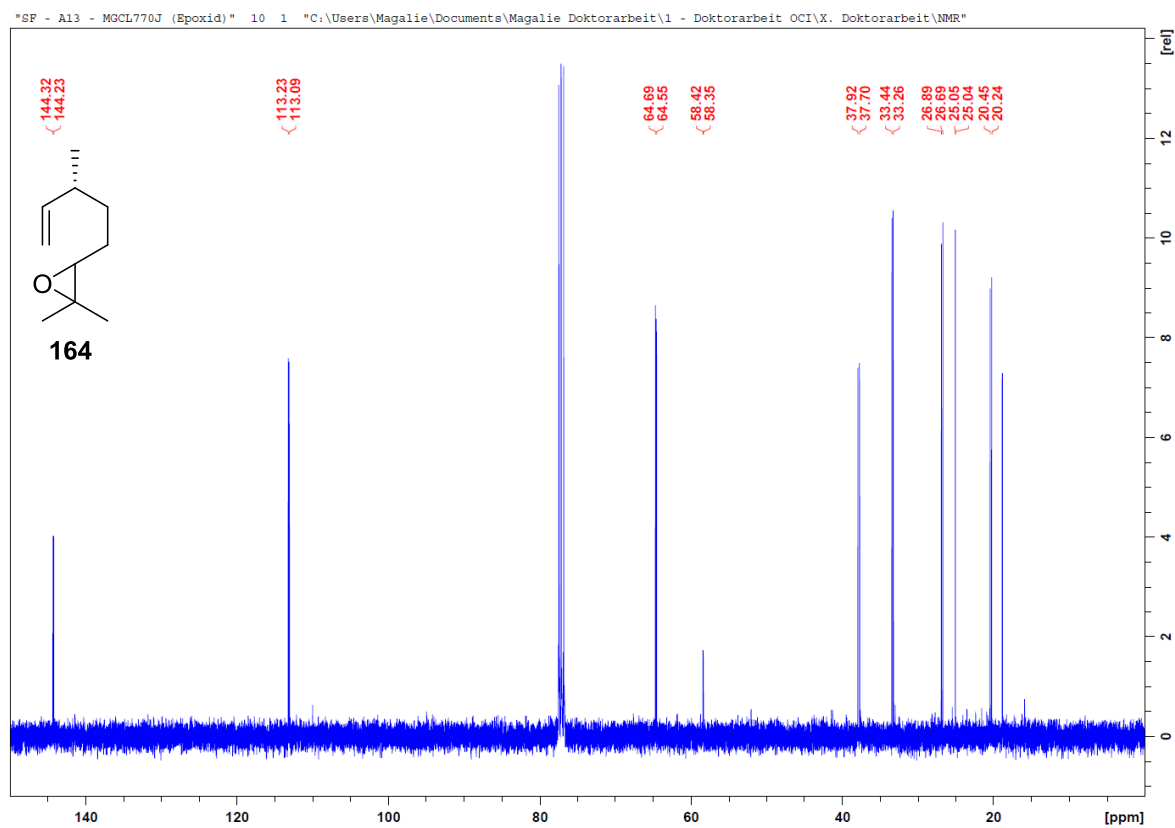
Phosphonat **25** (^{13}C):



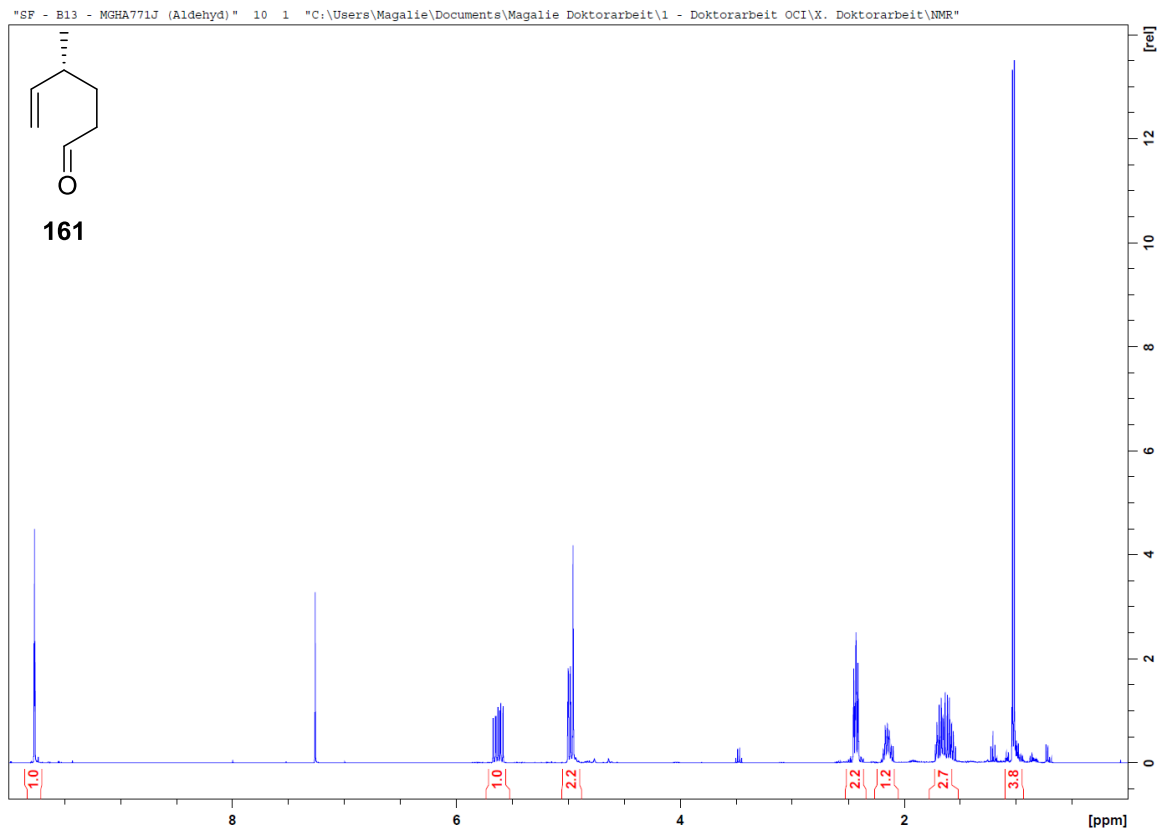
Epoxid **164** (¹H):



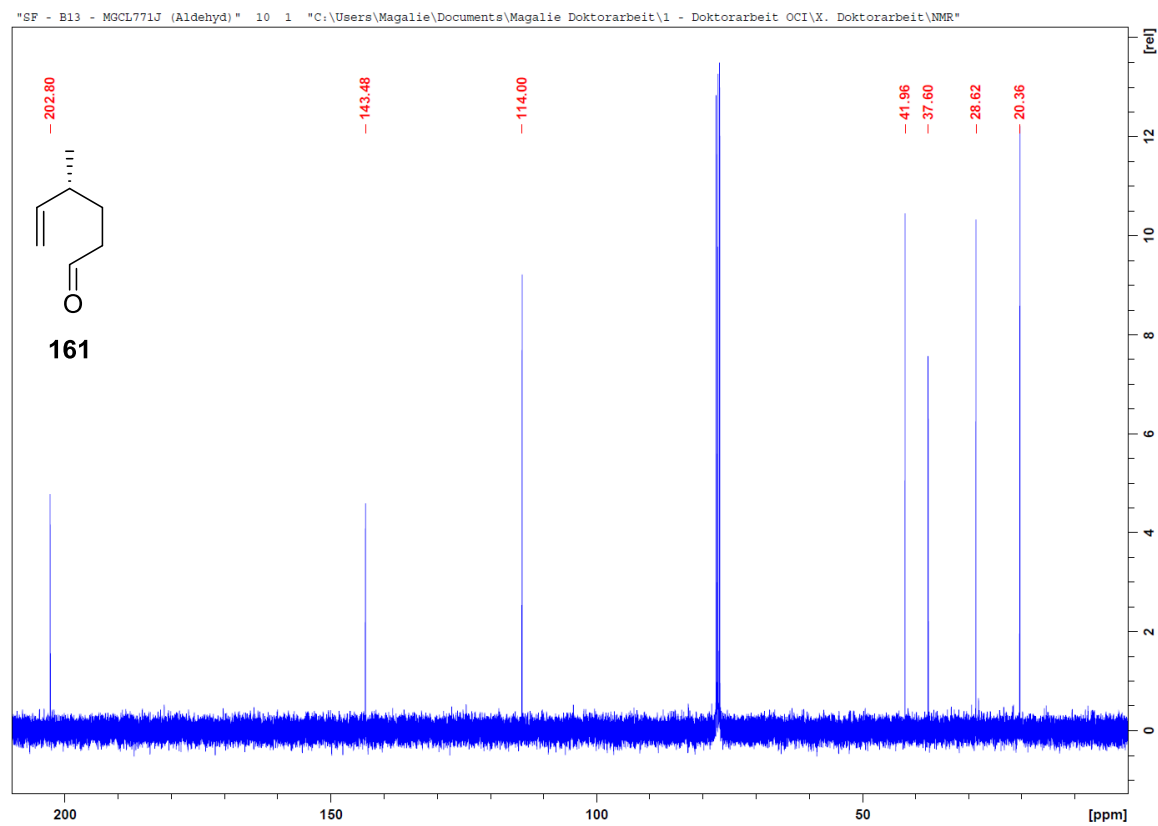
Epoxid **164** (¹³C):



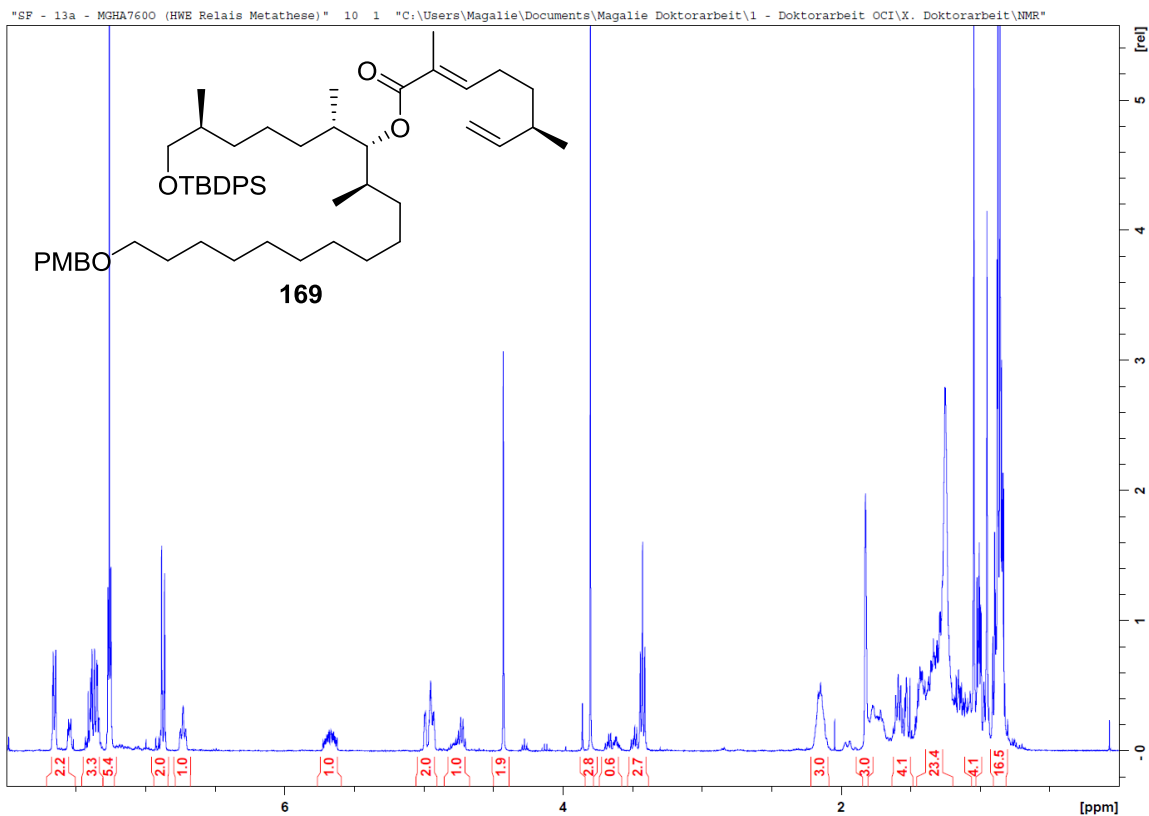
Aldehyd **161** (^1H):



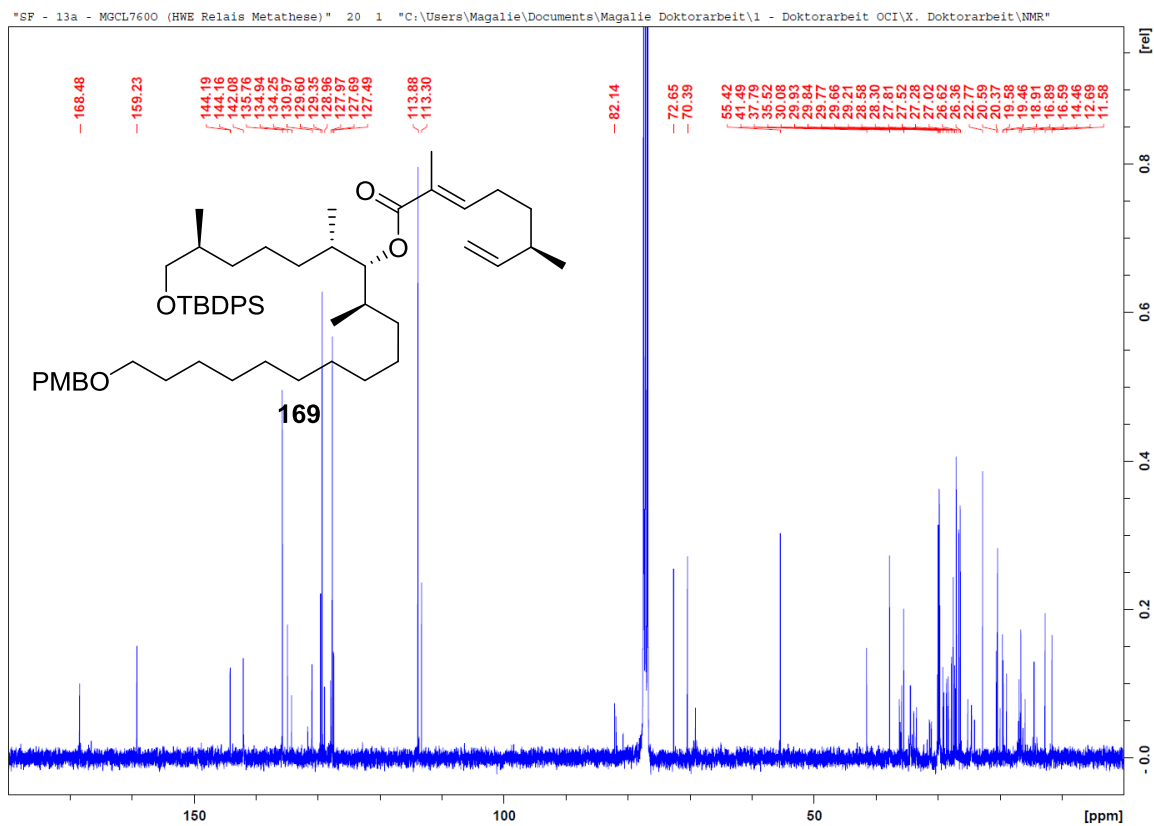
Aldehyd **161** (^{13}C):



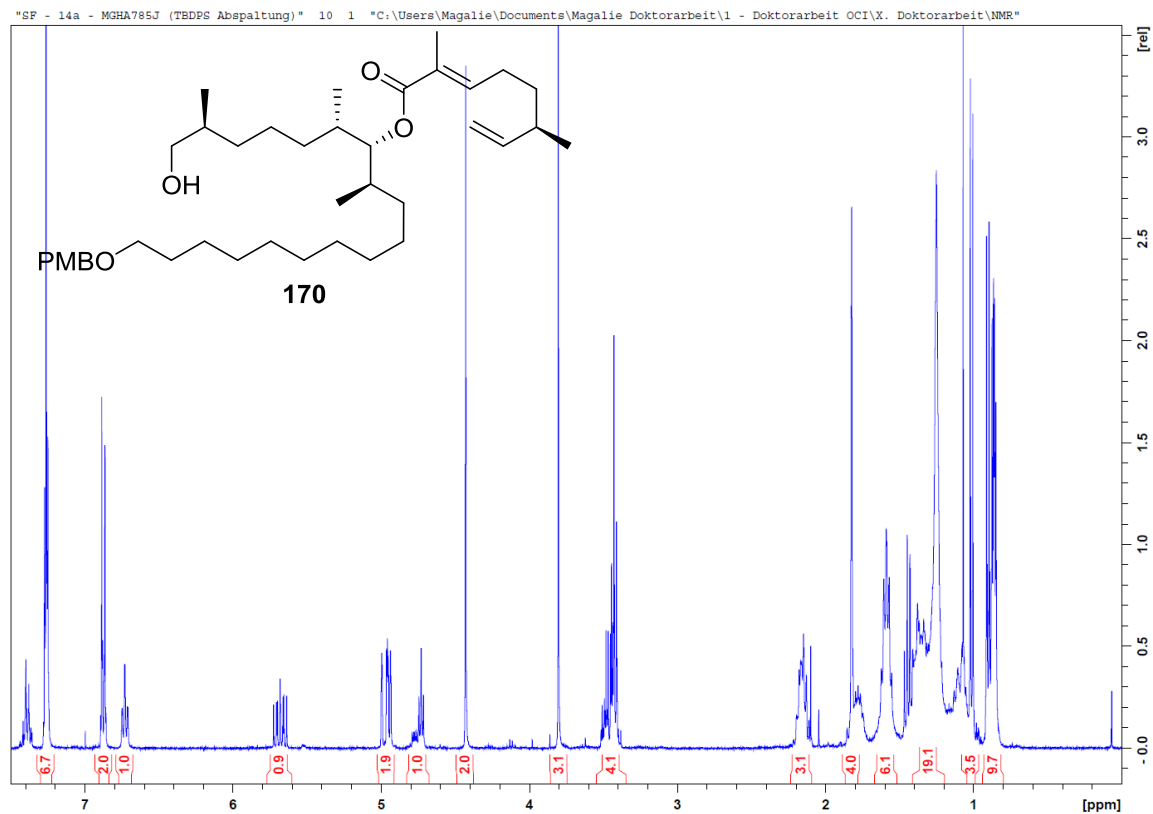
Dien 169 (¹H):



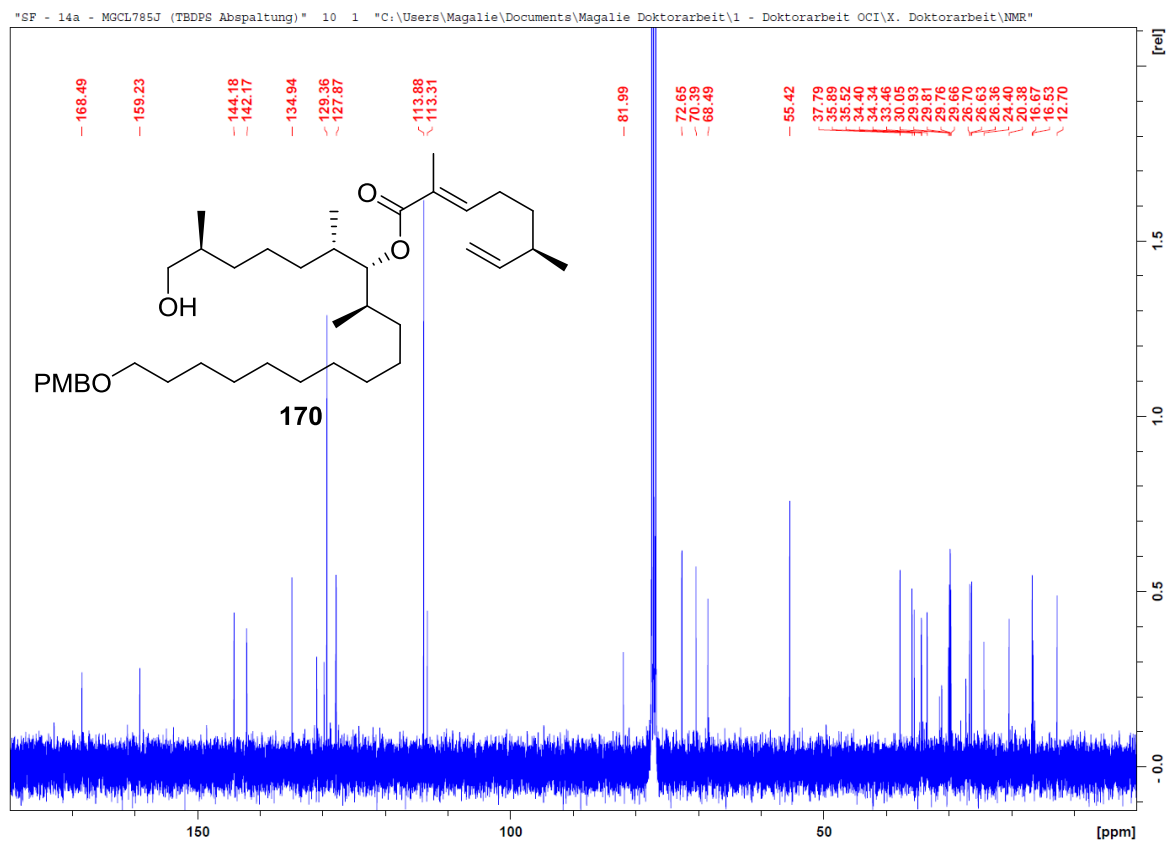
Dien 169 (¹³C):



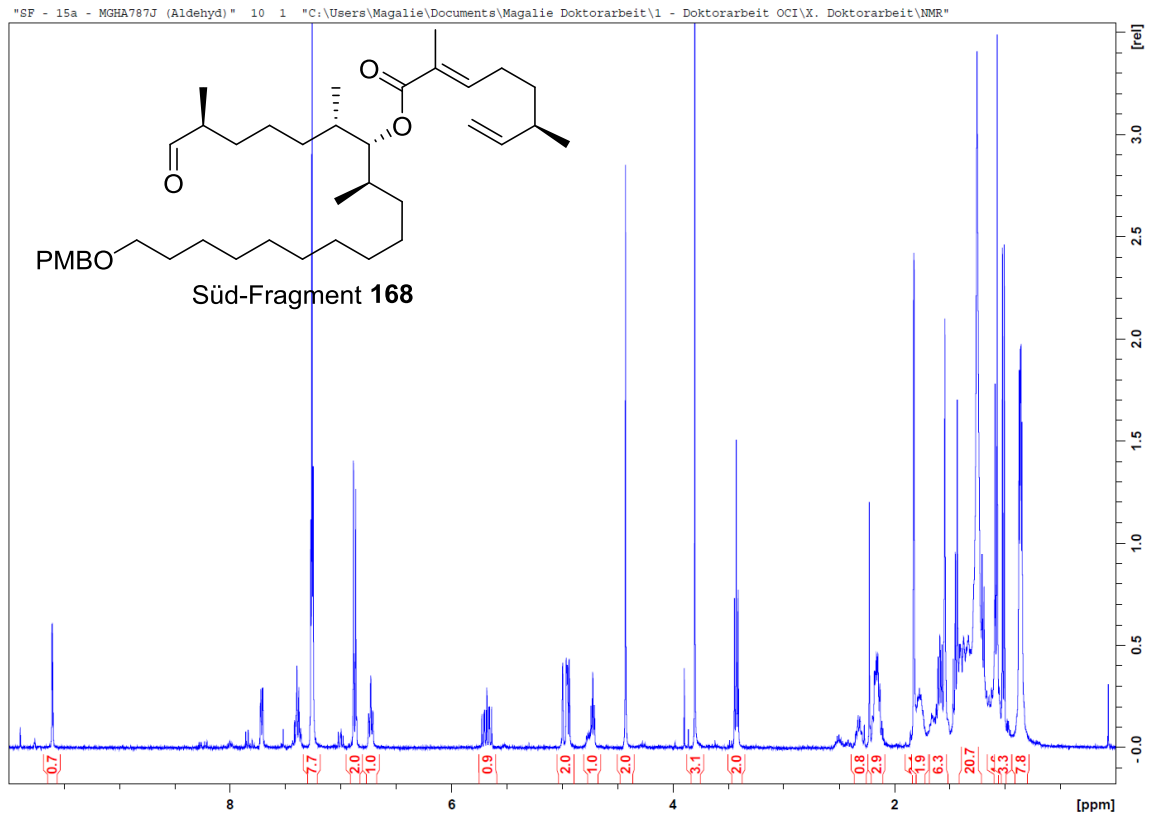
Alkohol **170** (^1H):



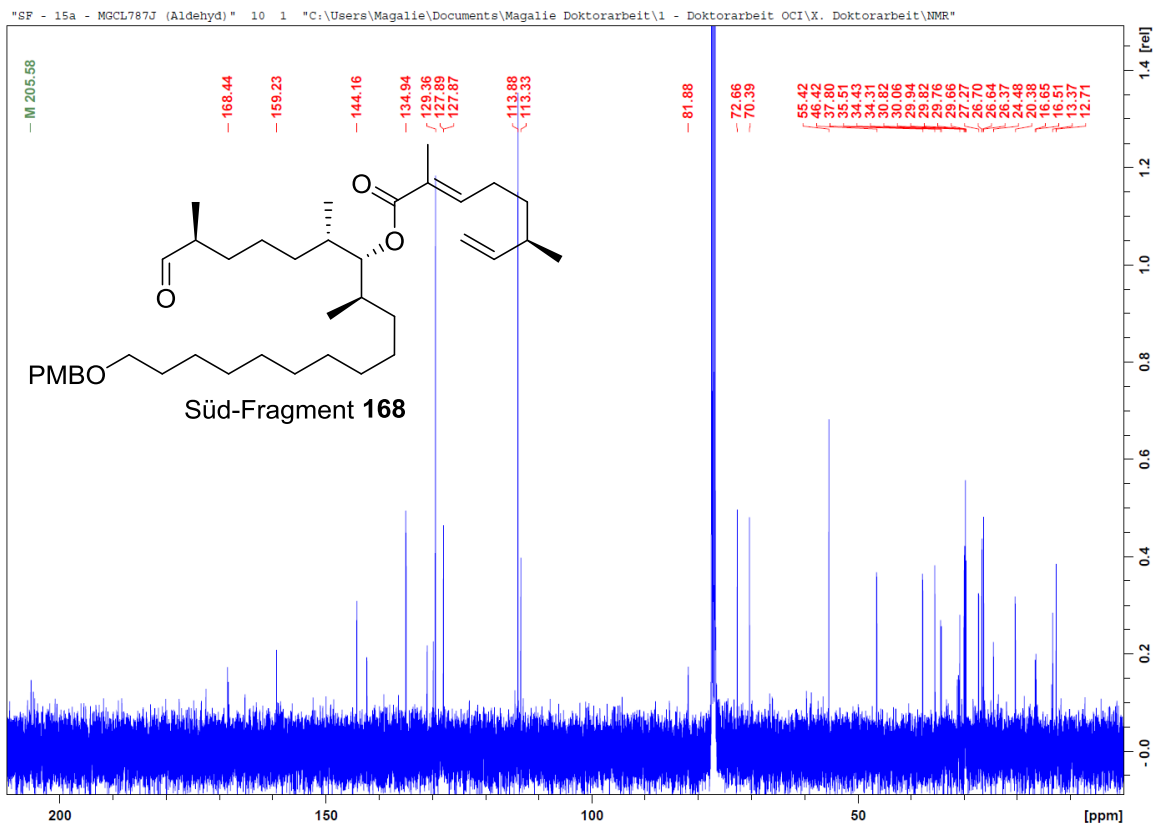
Alkohol **170** (^{13}C):



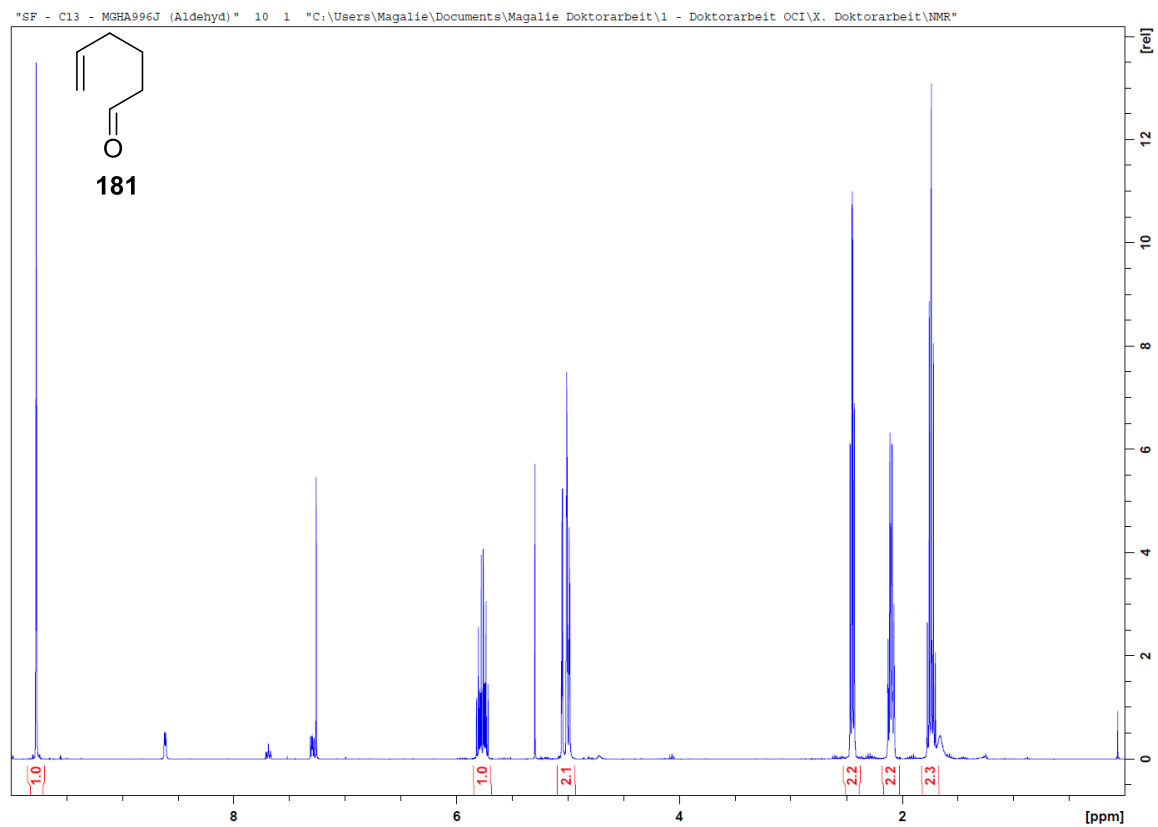
Aldehyd **168** (¹H):



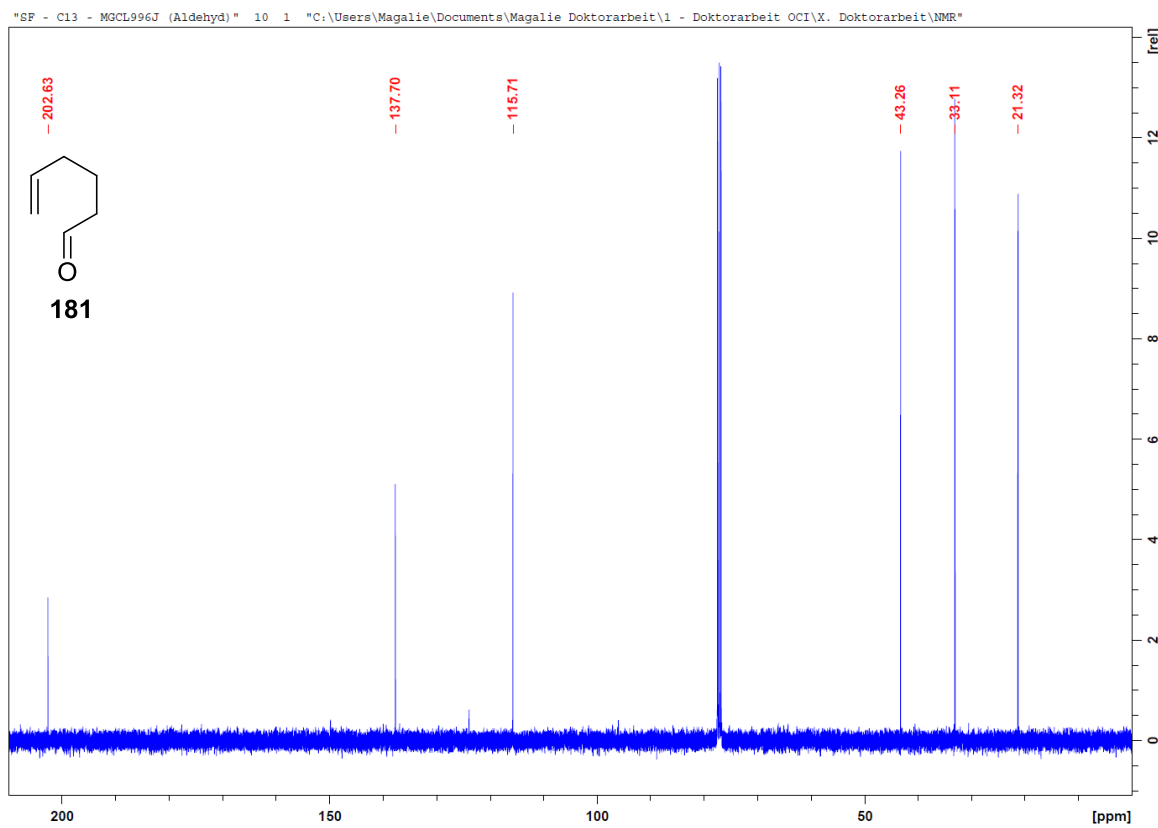
Aldehyd **168** (¹³C):



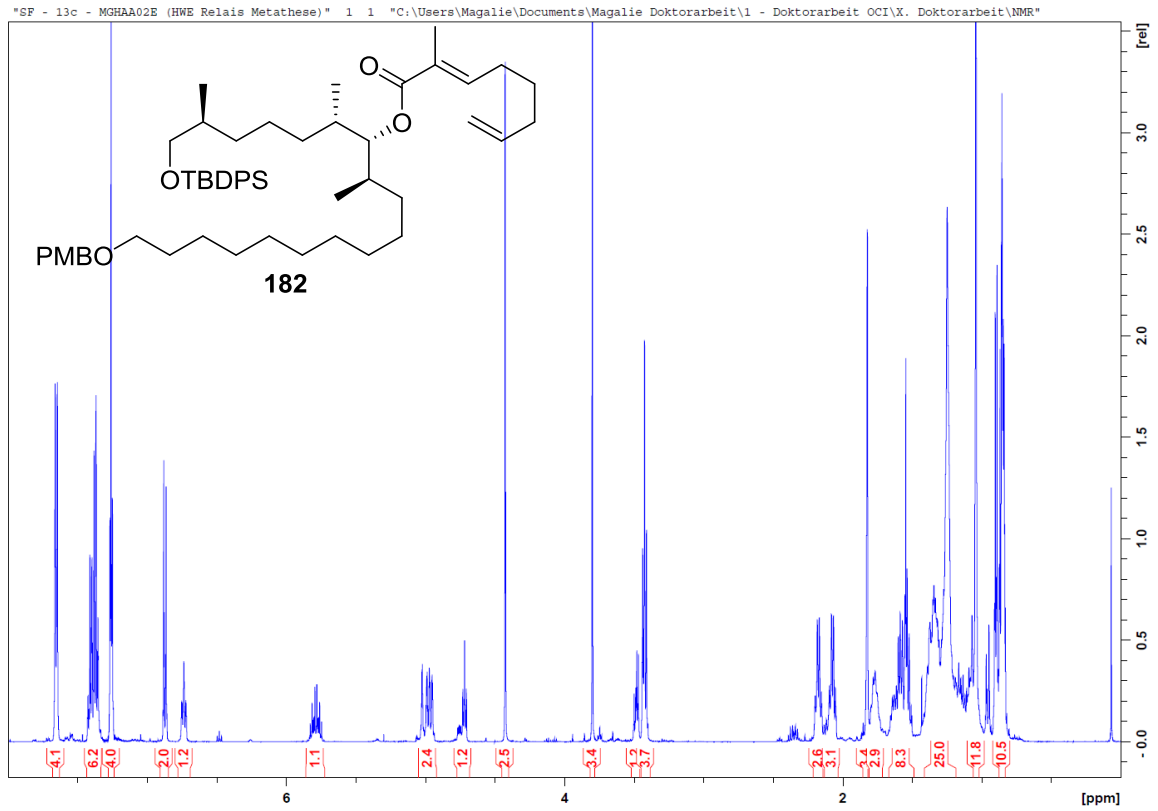
Aldehyd **181** (^1H):



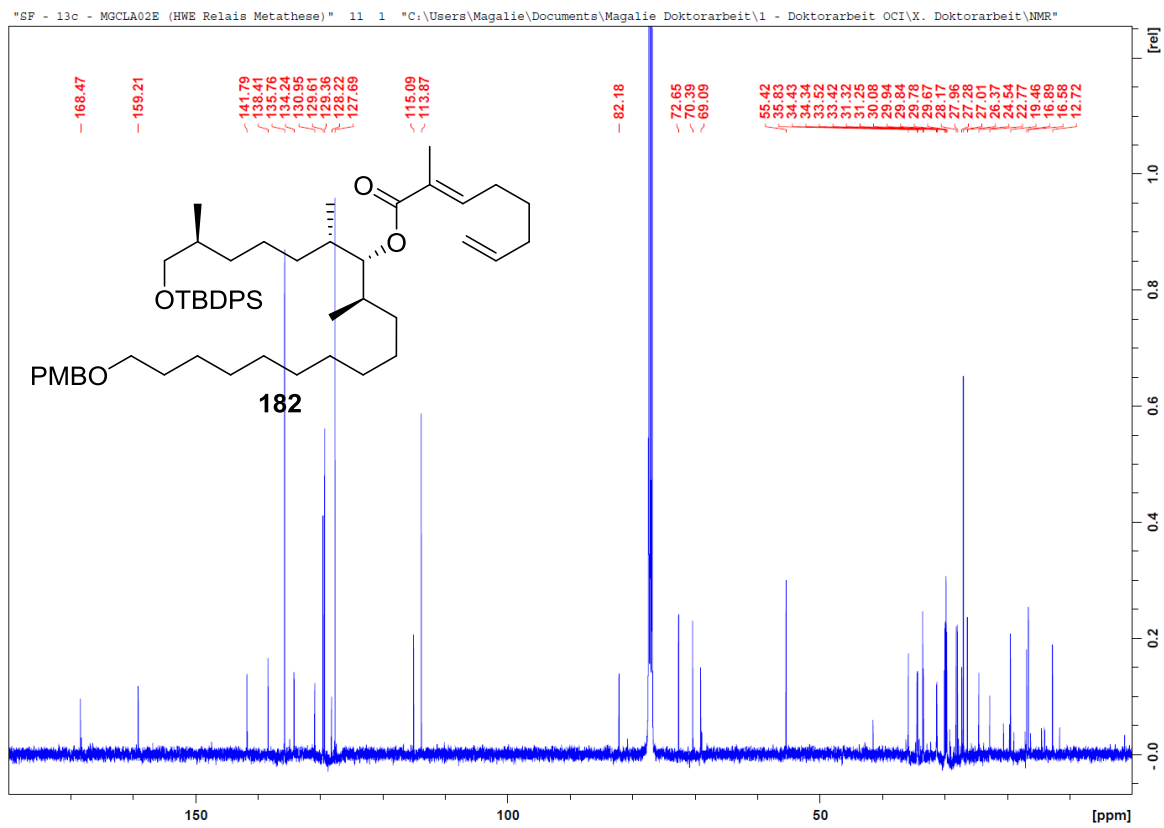
Aldehyd **181** (^{13}C):



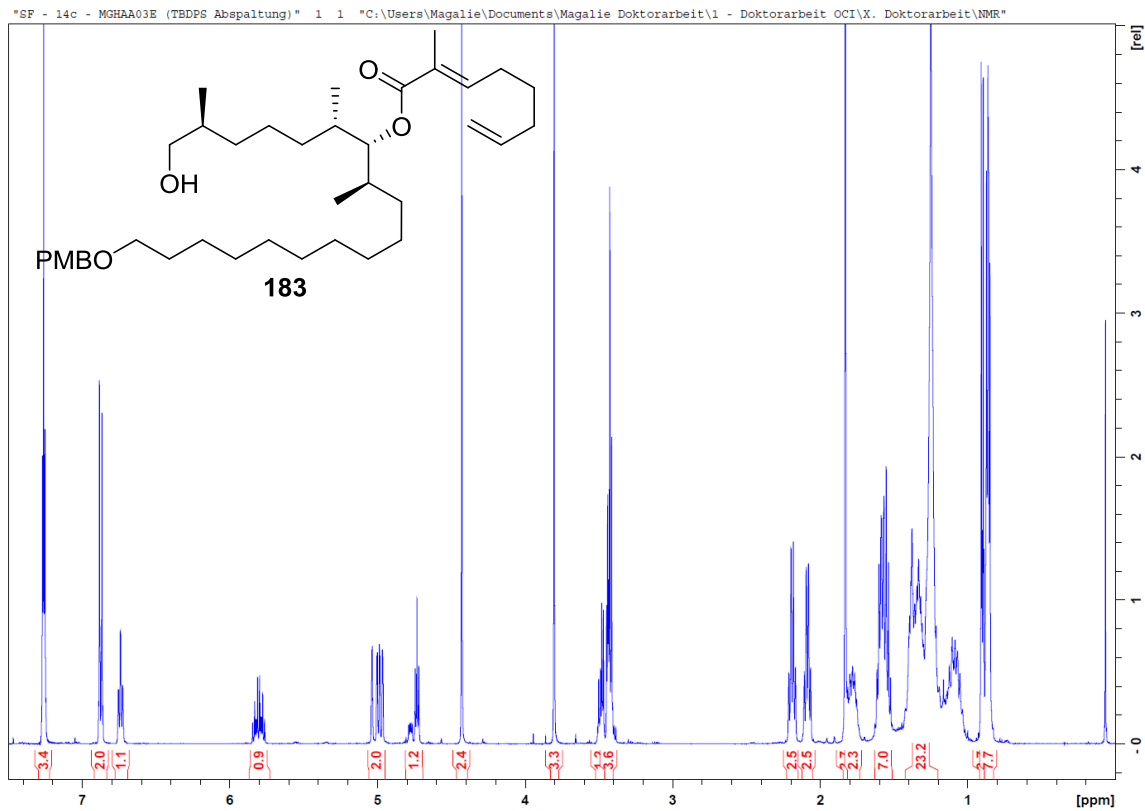
Dien **182** (^1H):



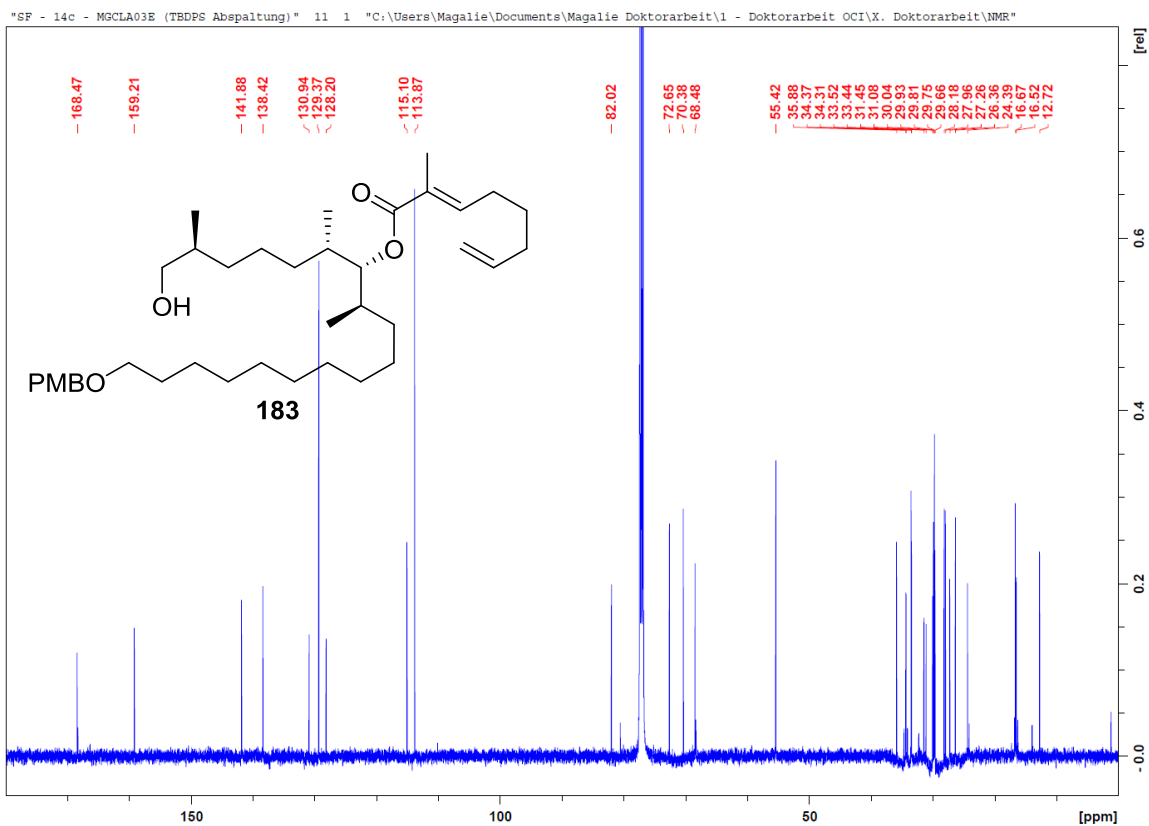
Dien **182** (^{13}C):



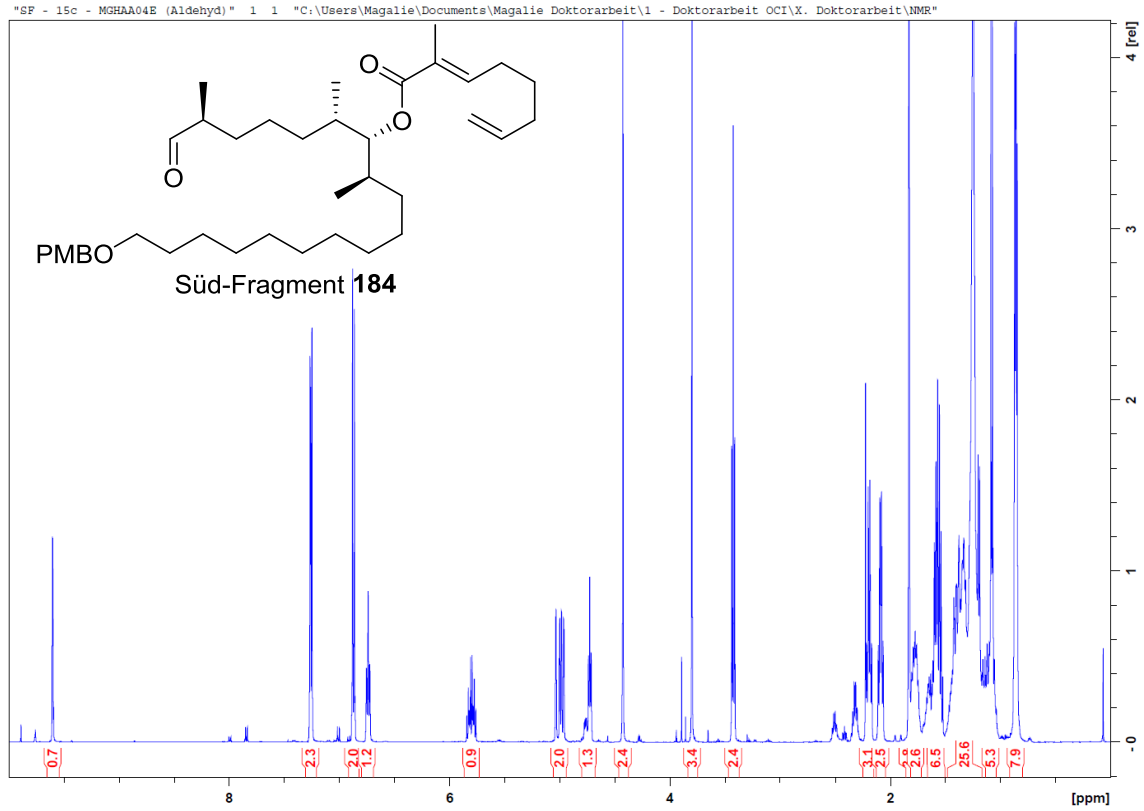
Alkohol **183** (^1H):



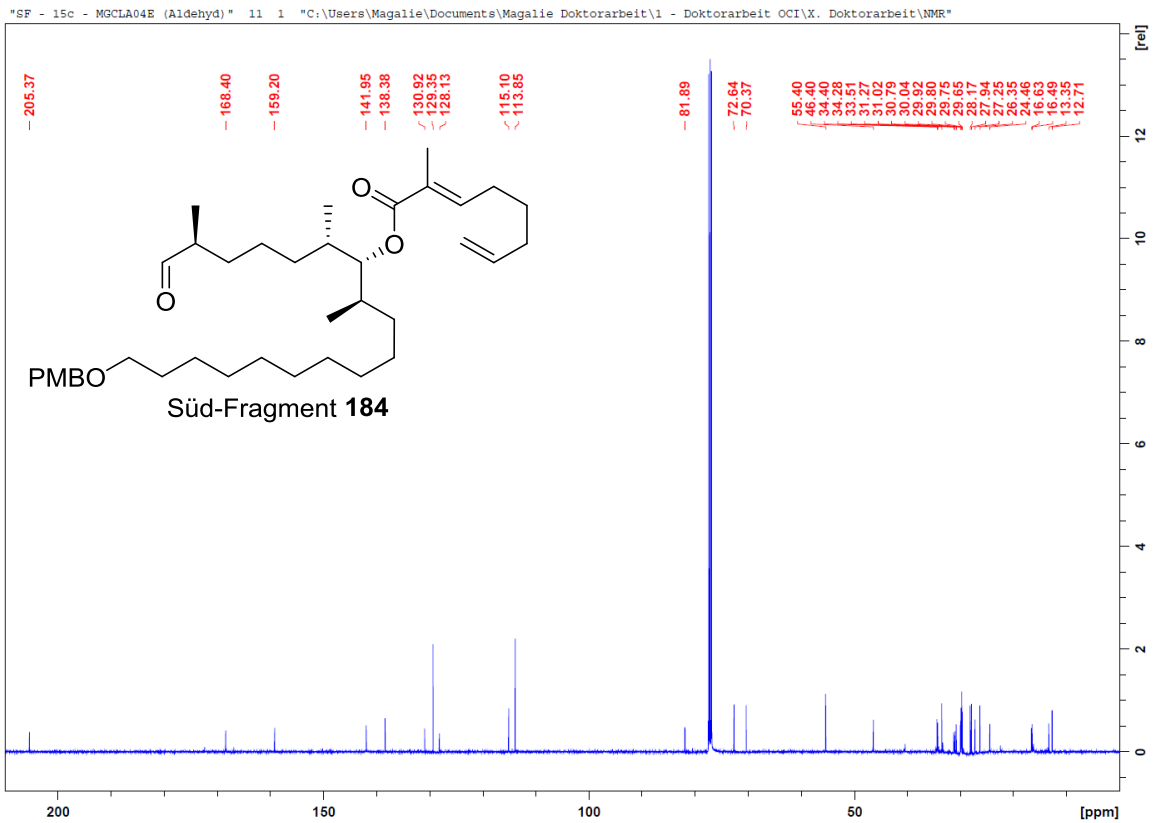
Alkohol **183** (^{13}C):



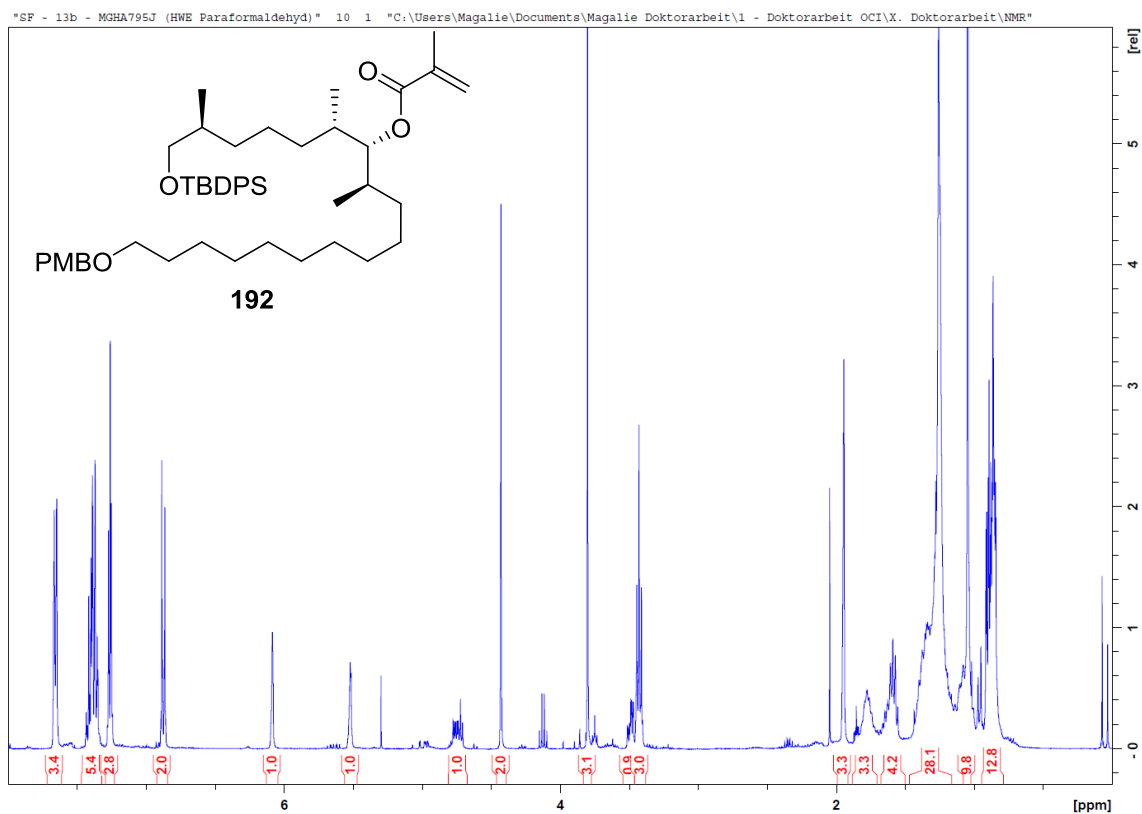
Aldehyd **184** (¹H):



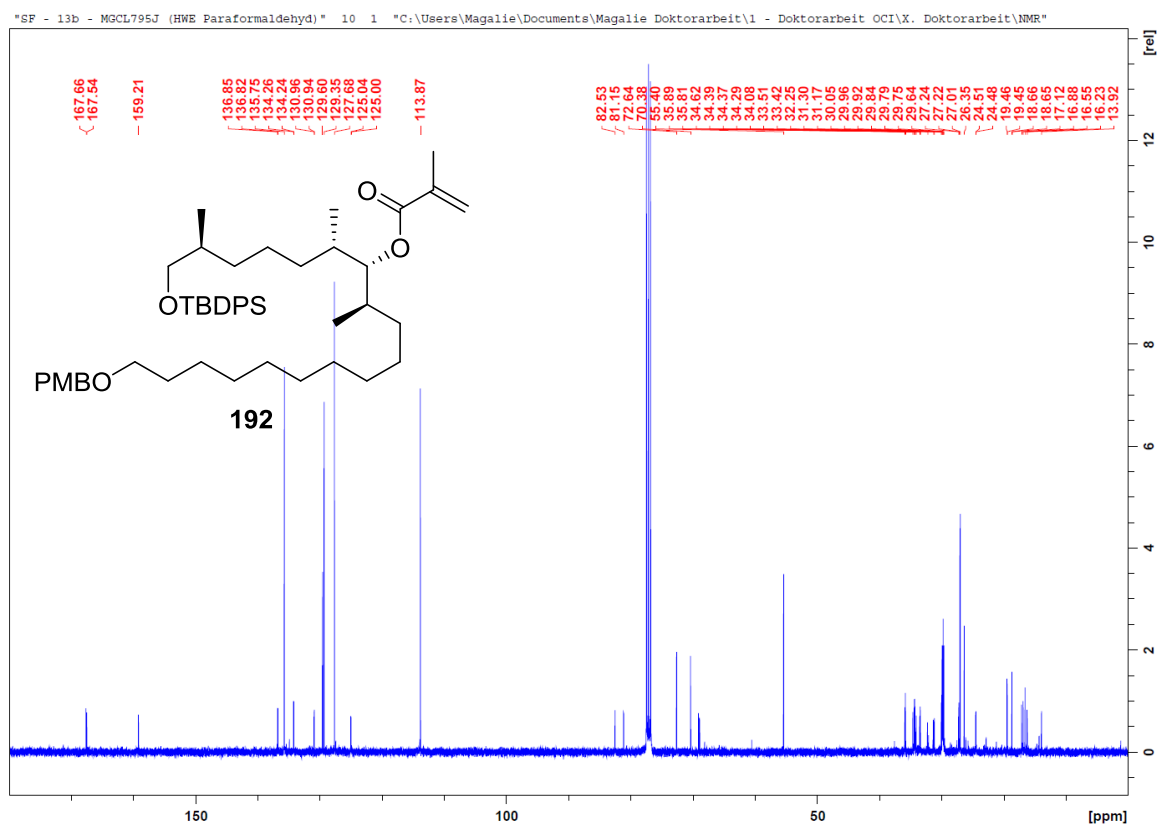
Aldehyd **184** (¹³C):



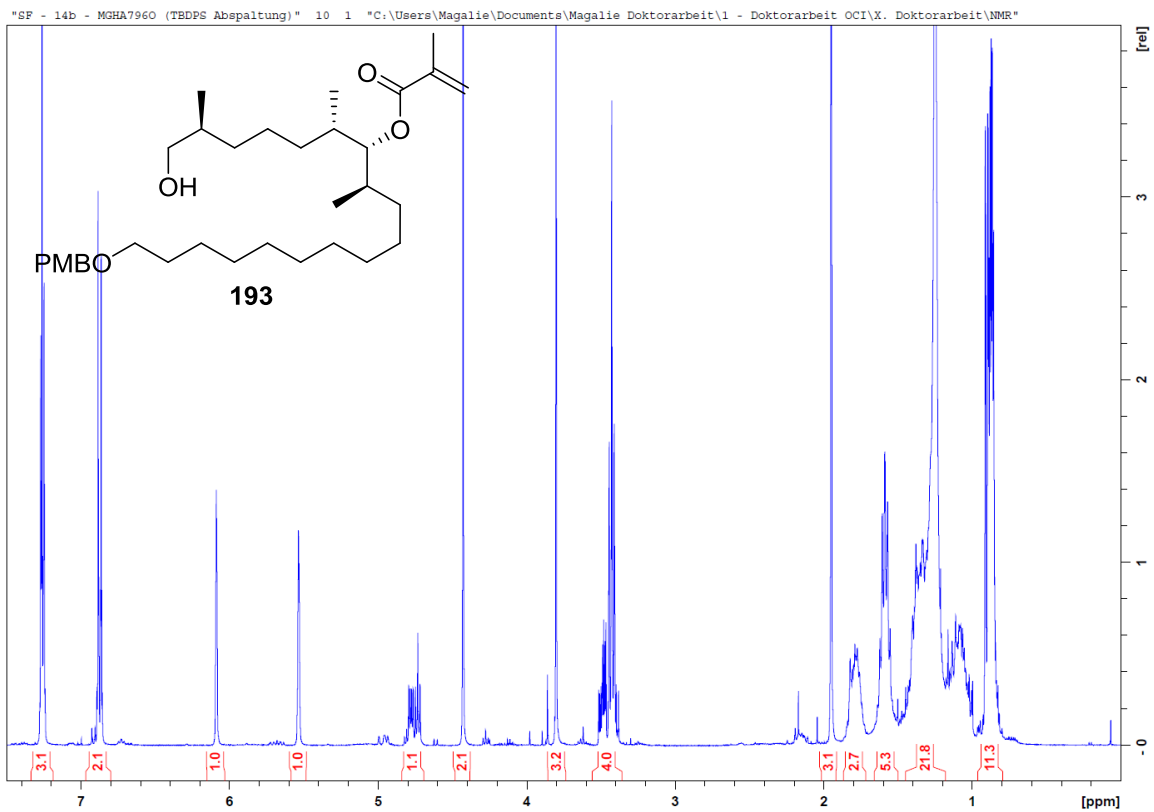
Alken **192** (¹H):



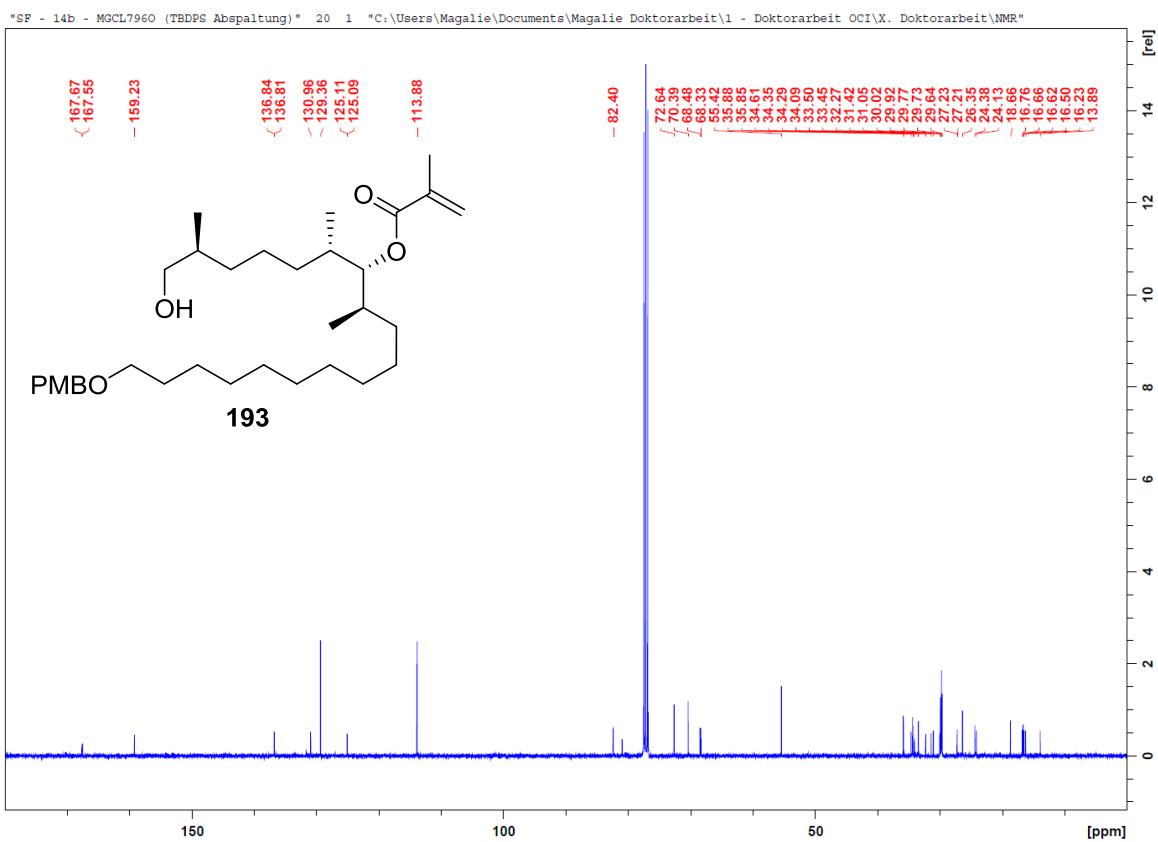
Alken **192** (¹³C):



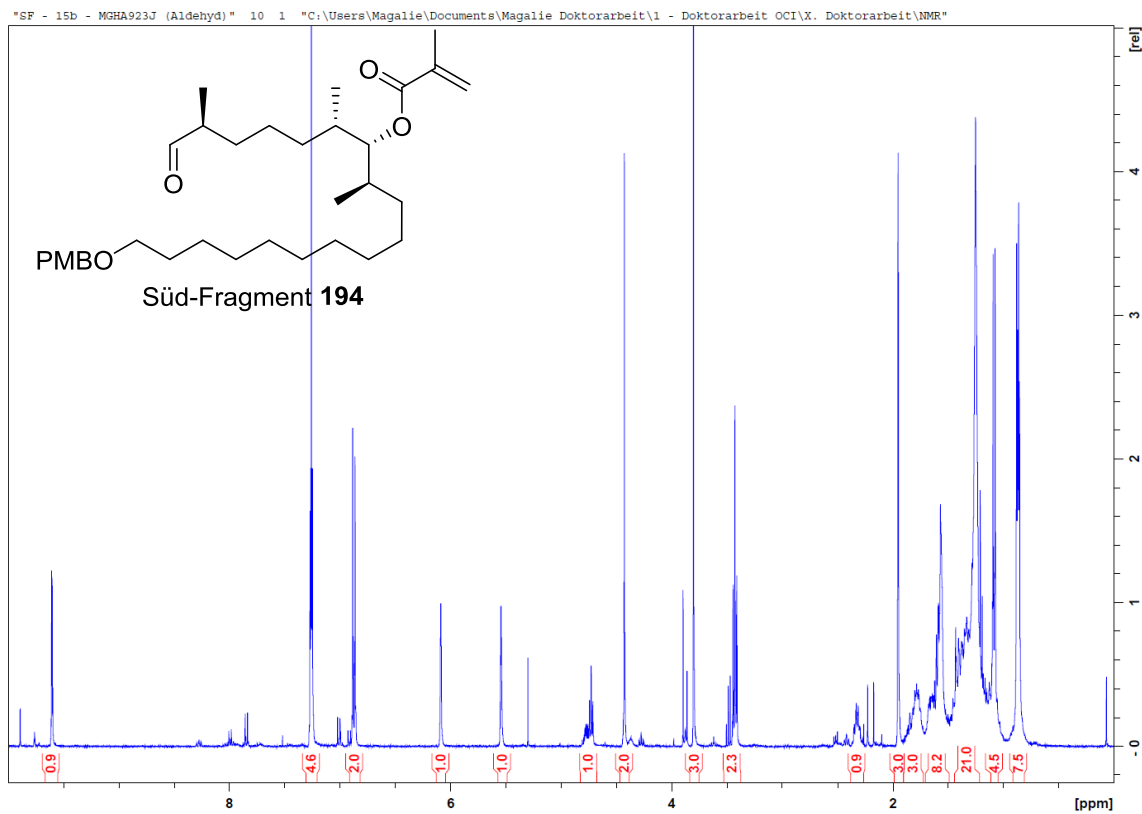
Alkohol **193** (^1H):



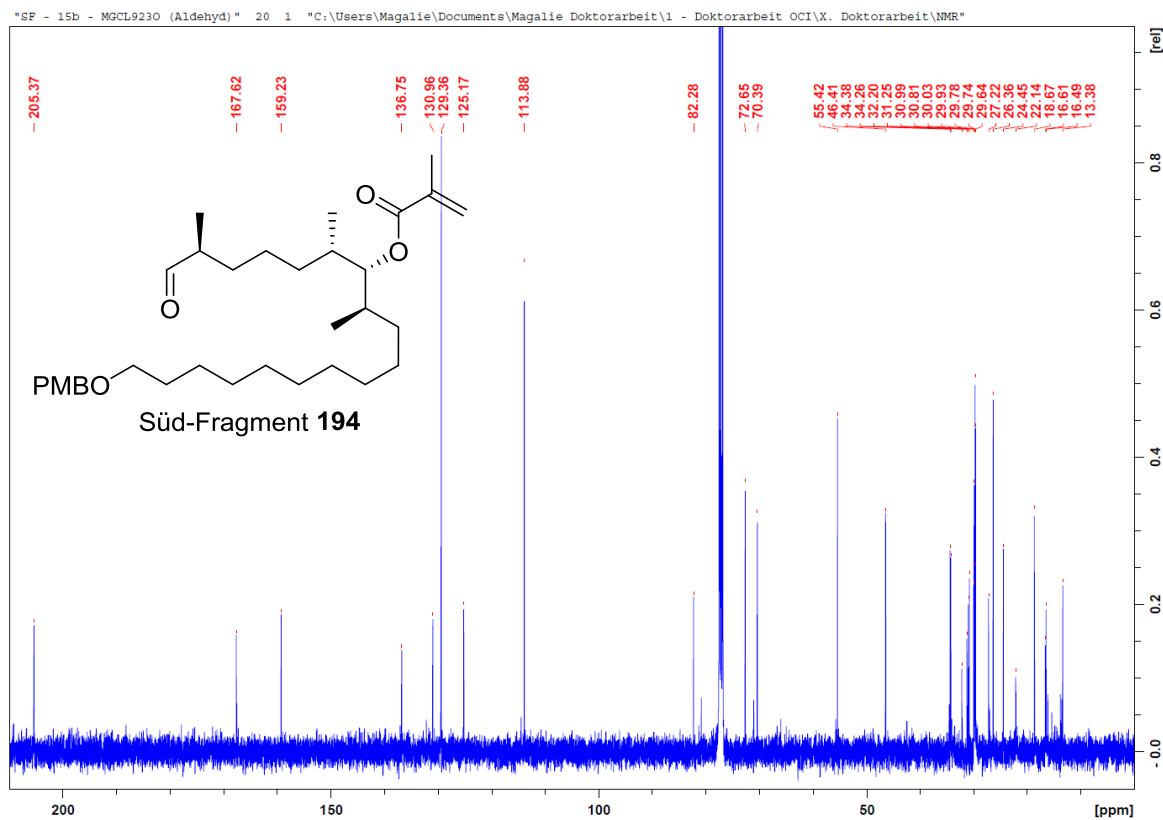
Alkohol **193** (^{13}C):



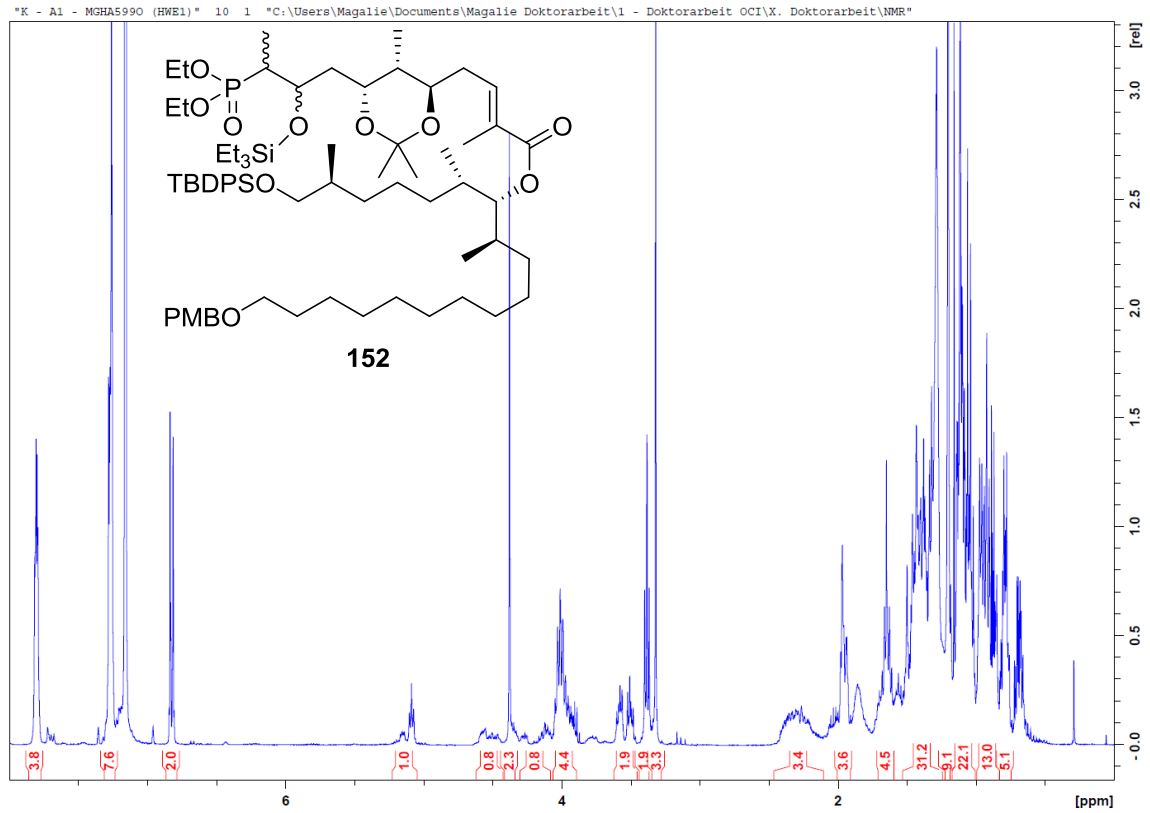
Aldehyd **194** (^1H):



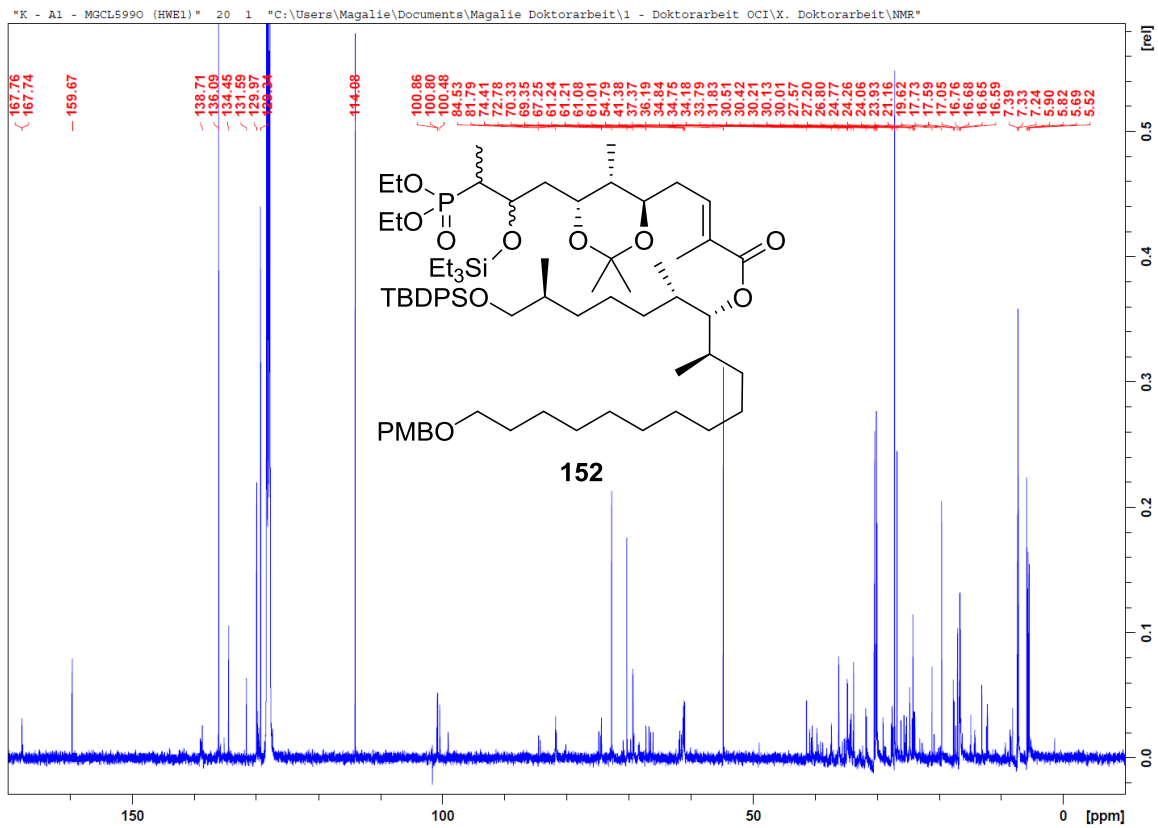
Aldehyd **194** (^{13}C):



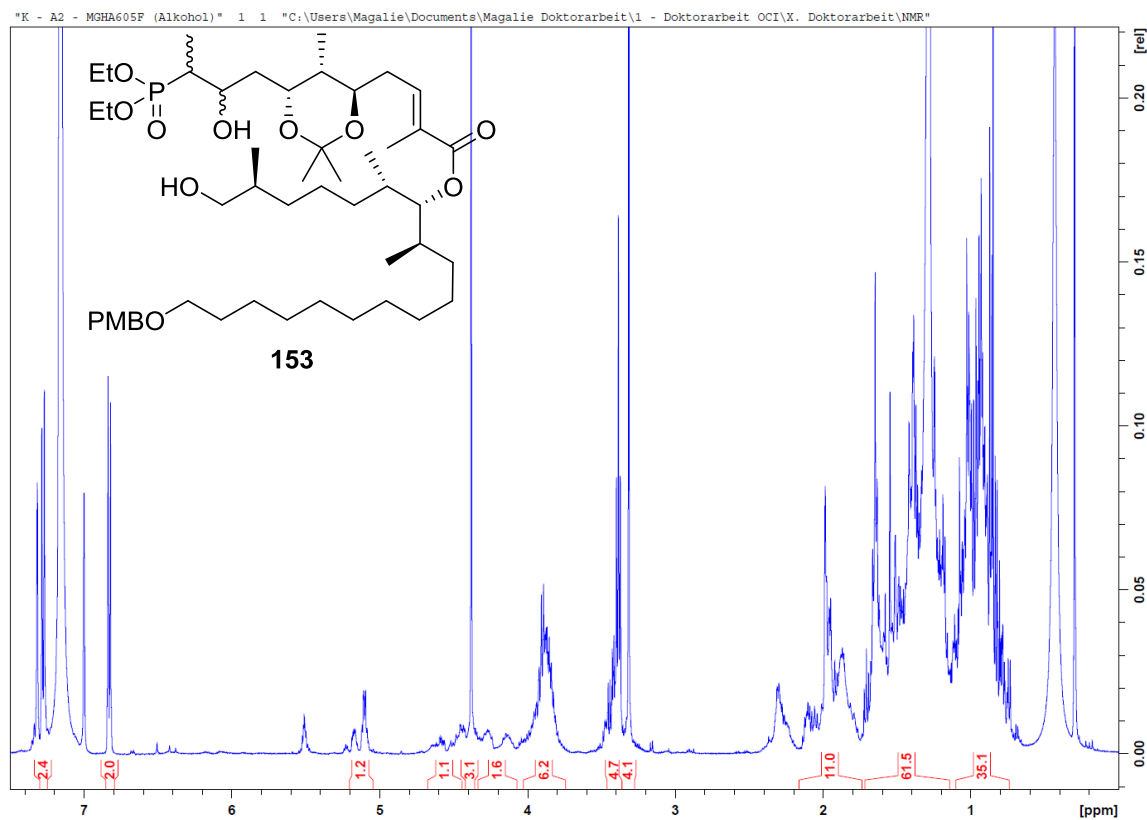
HWE-Produkt **152** (¹H):



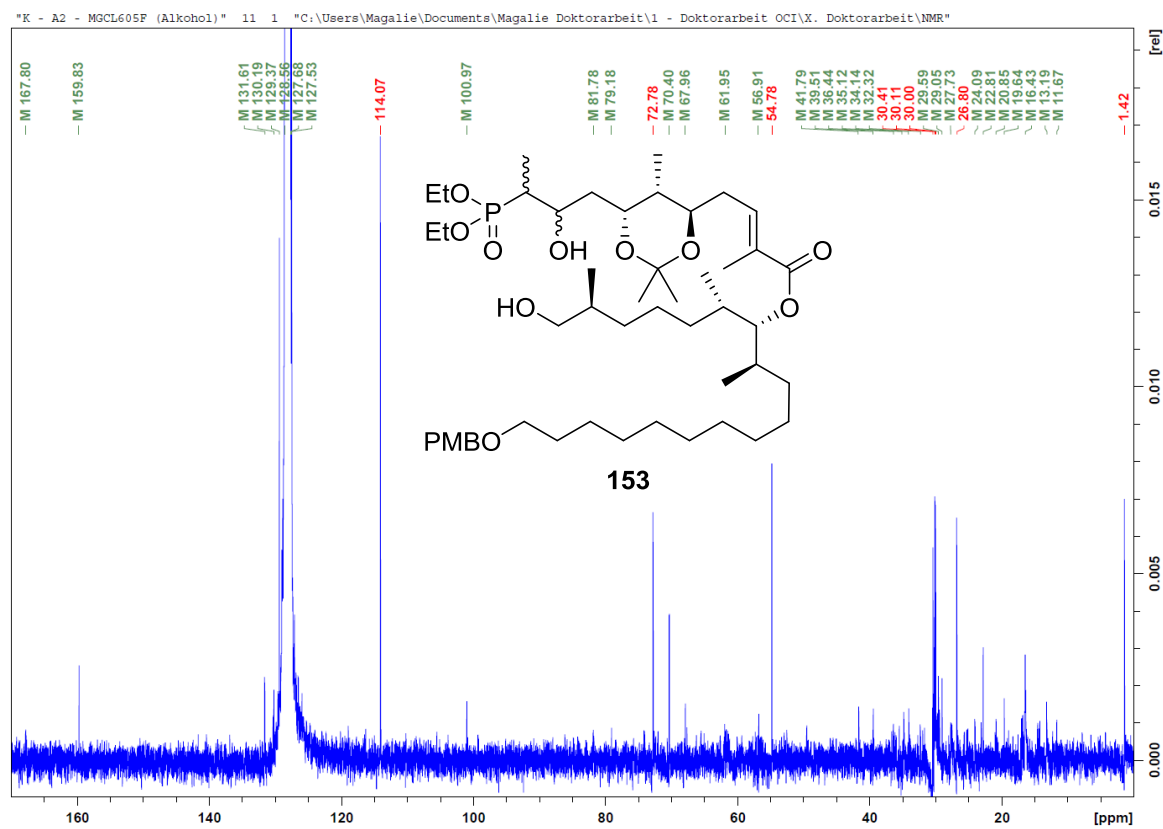
HWE-Produkt **152** (¹³C):



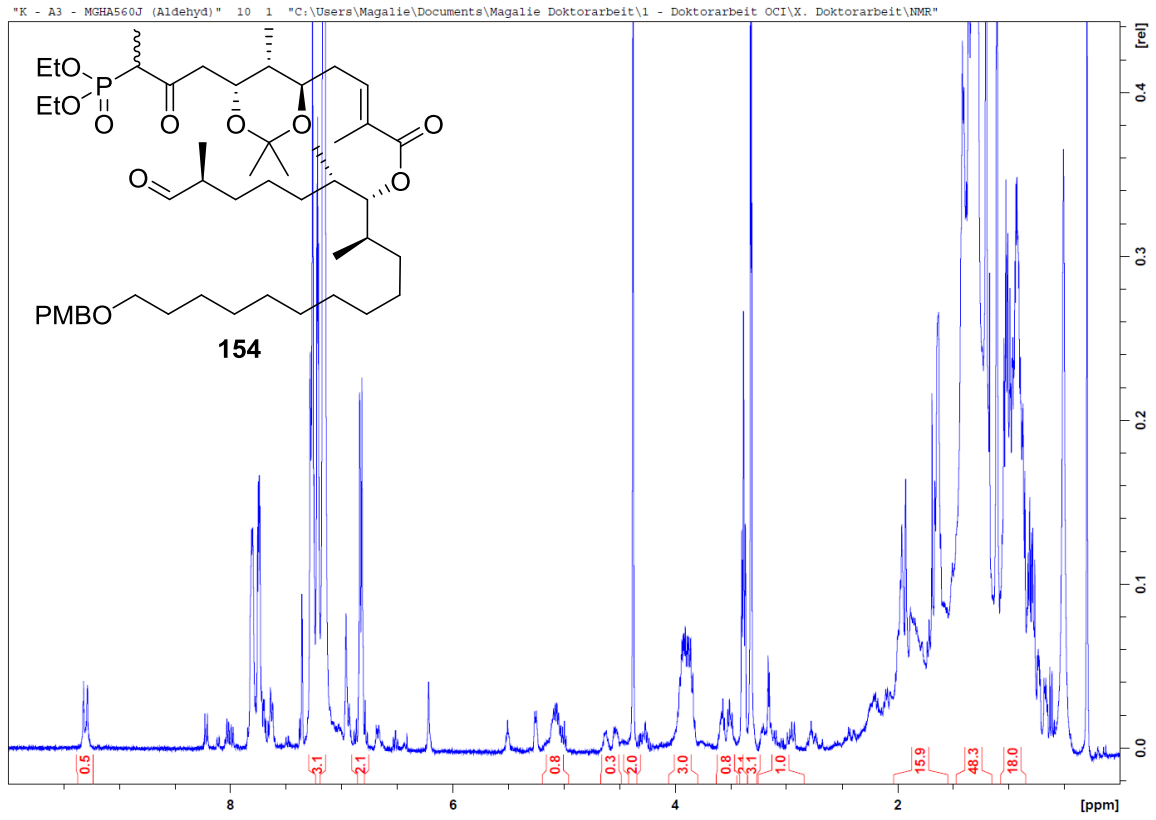
Alkohol **153** (¹H):



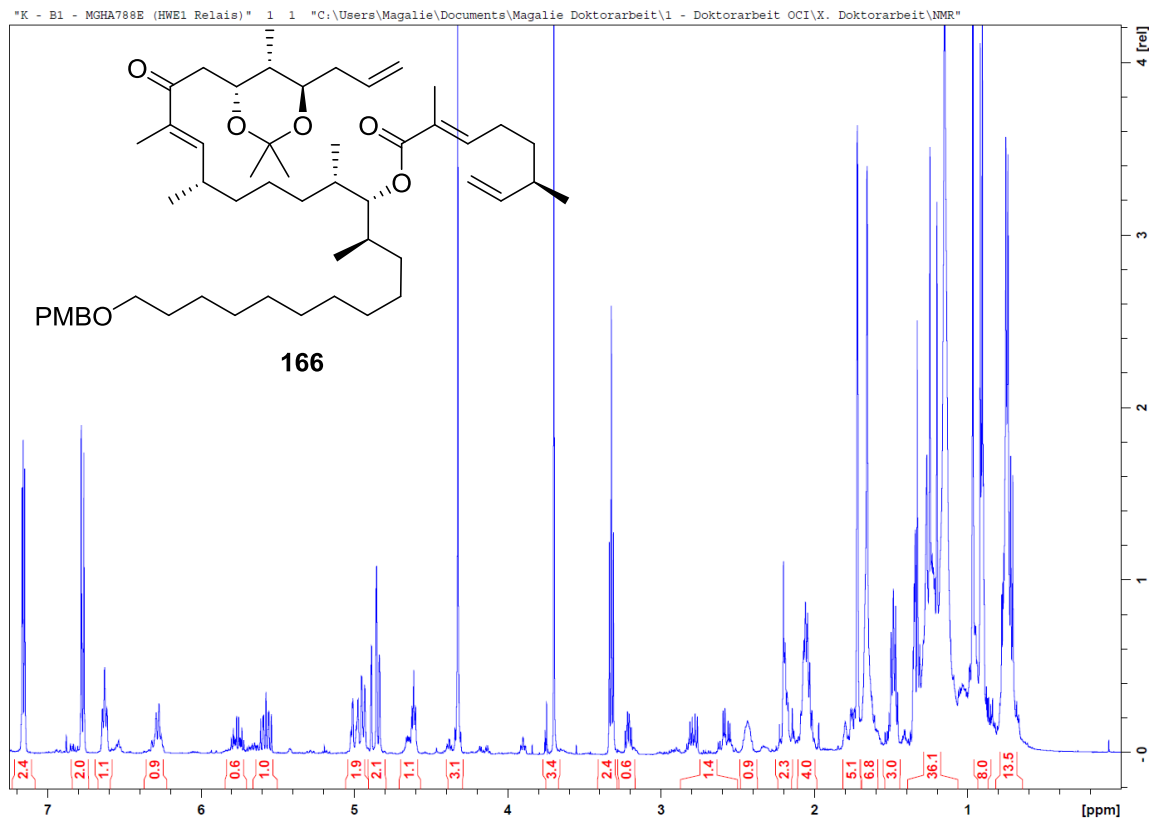
Alkohol **153** (¹³C):



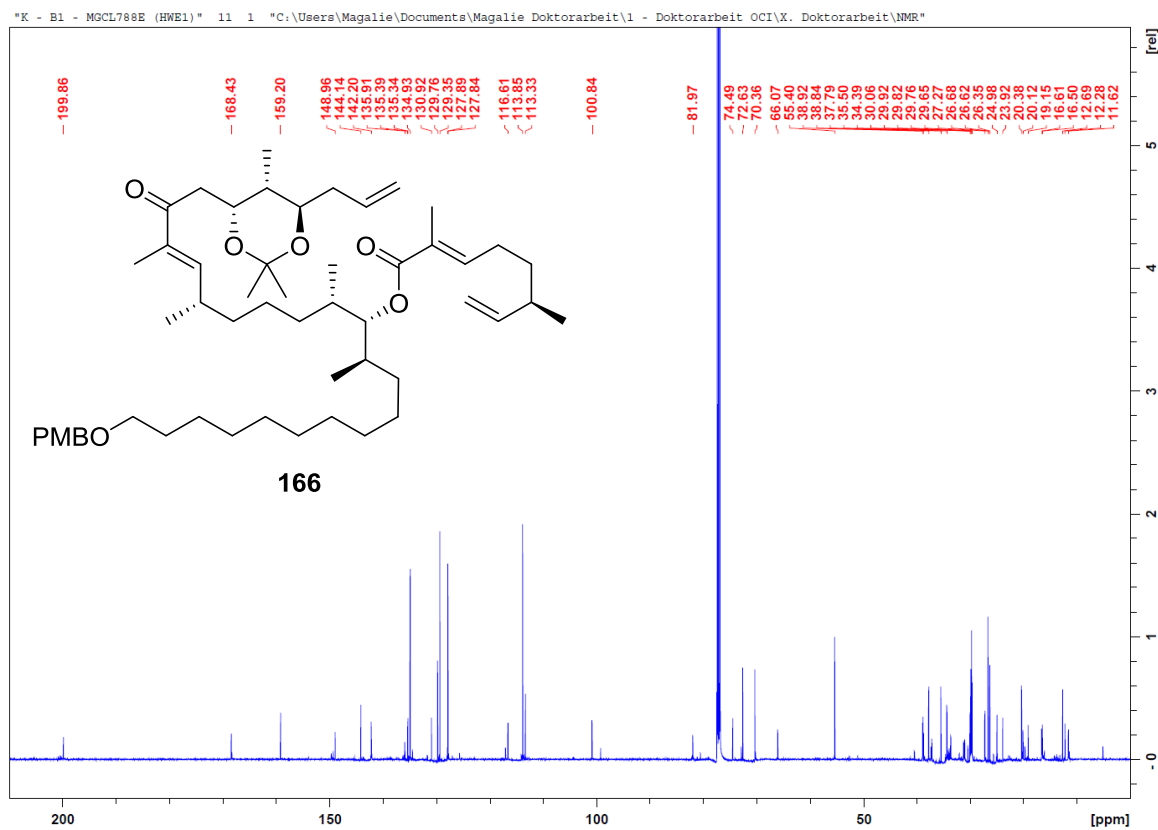
Aldehyd **154** (¹H):



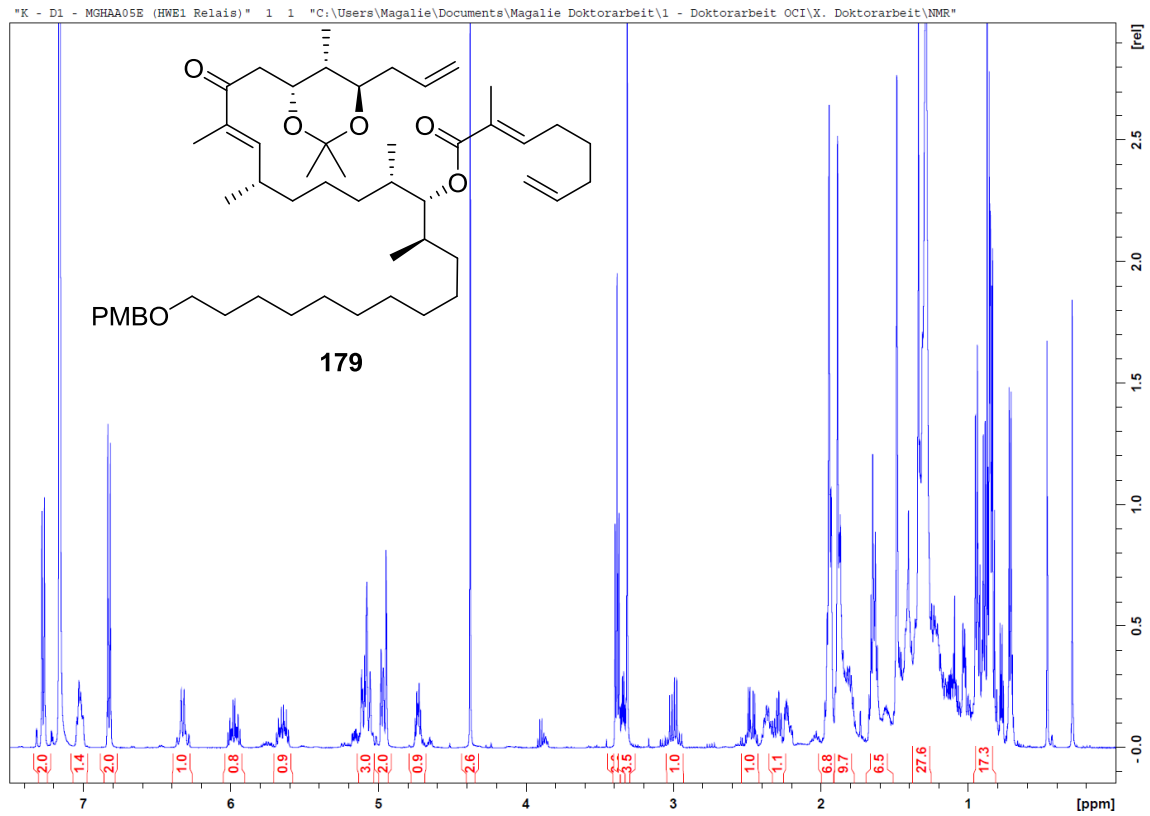
HWE-Produkt **166** (¹H):



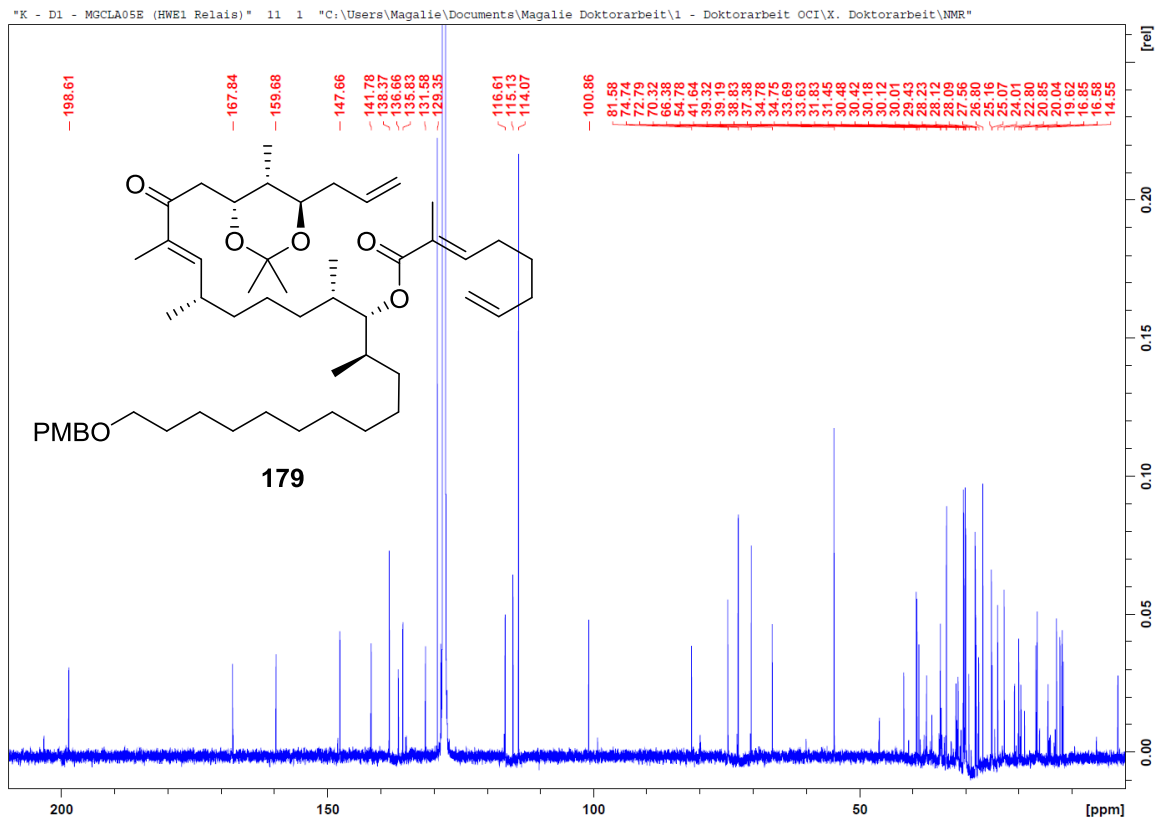
HWE-Produkt **166** (¹³C):



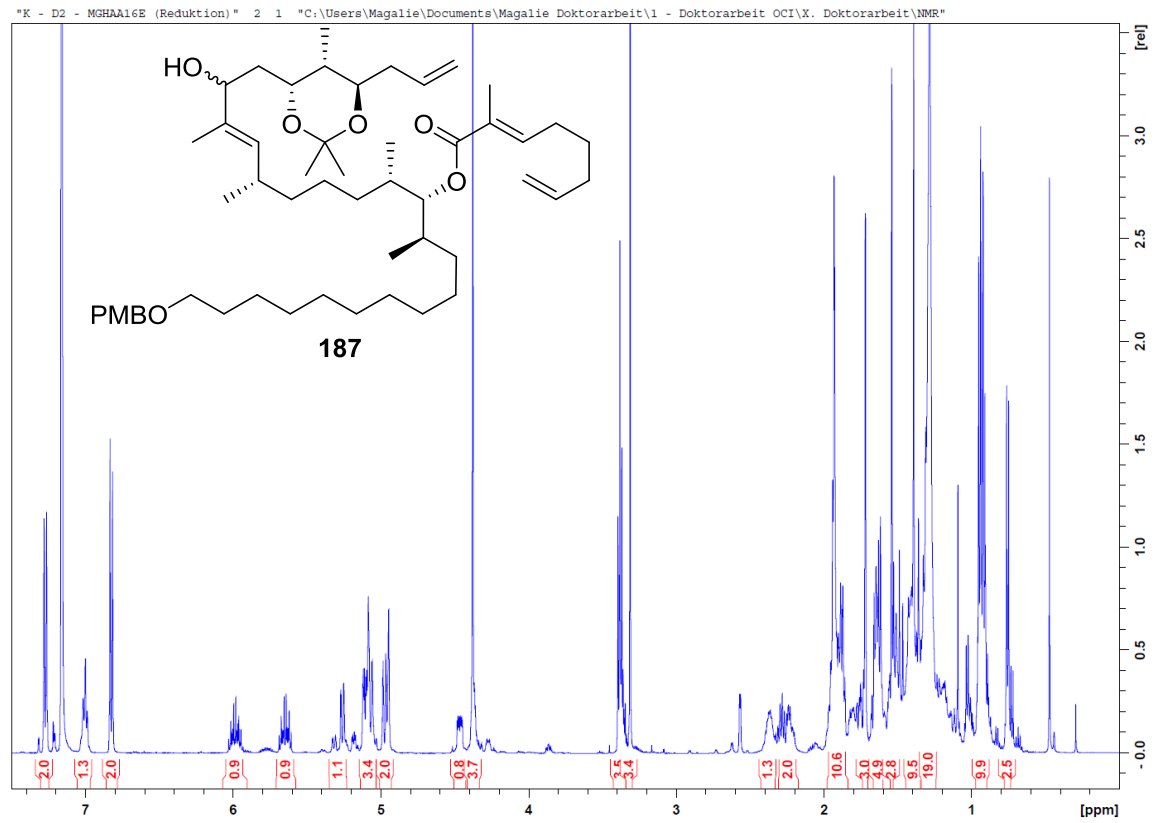
HWE-Produkt **179** (^1H):



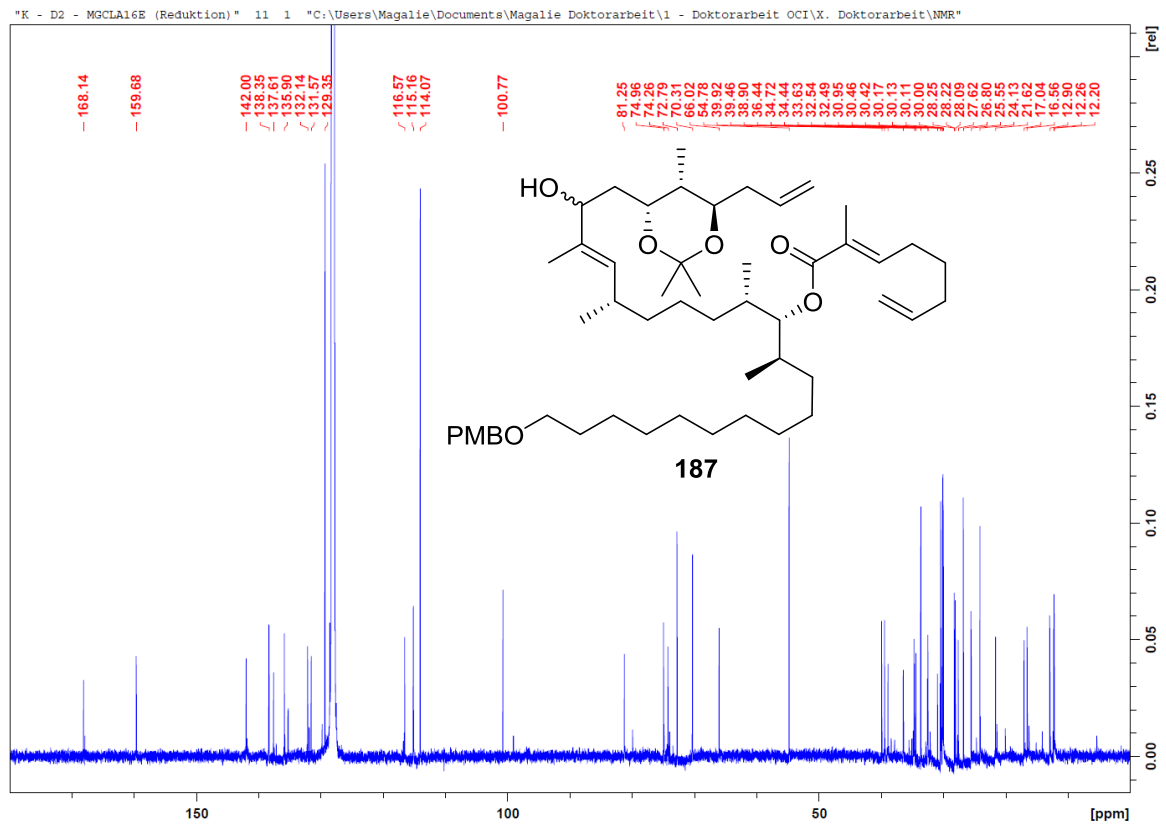
HWE-Produkt **179** (^{13}C):



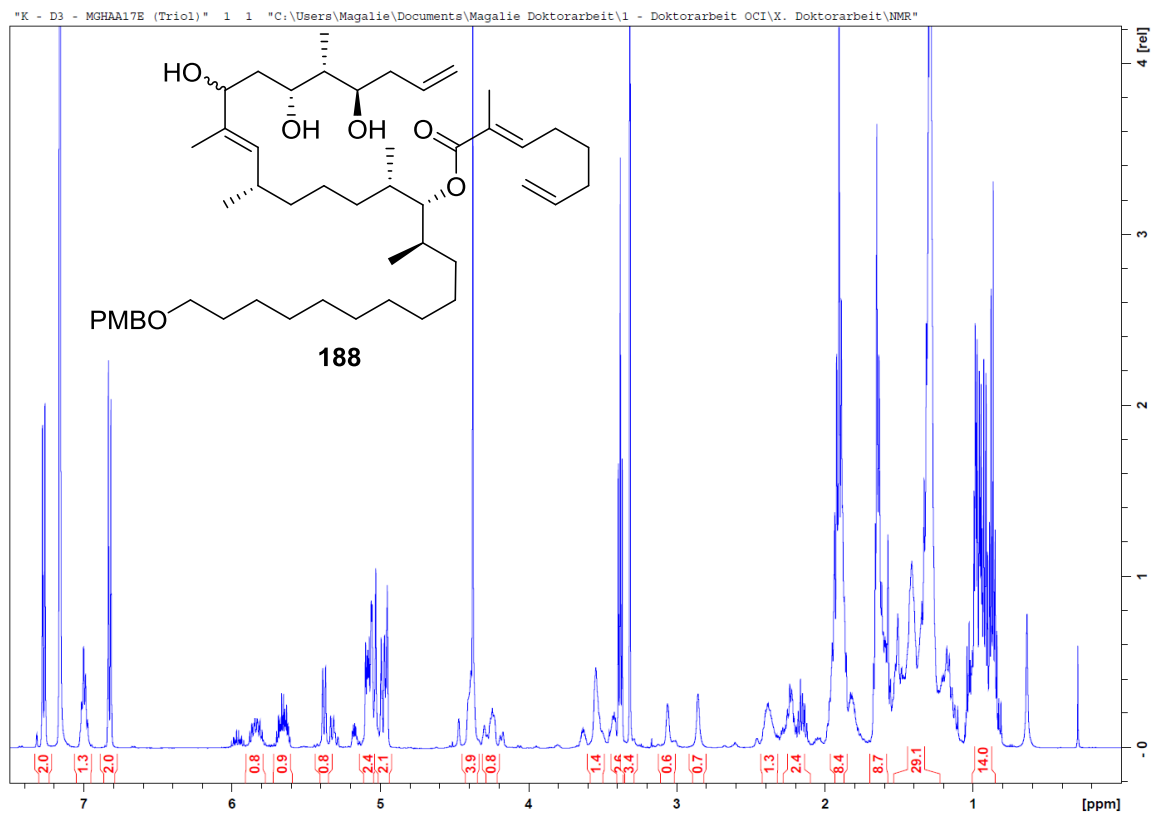
Alkohol **187** (^1H):



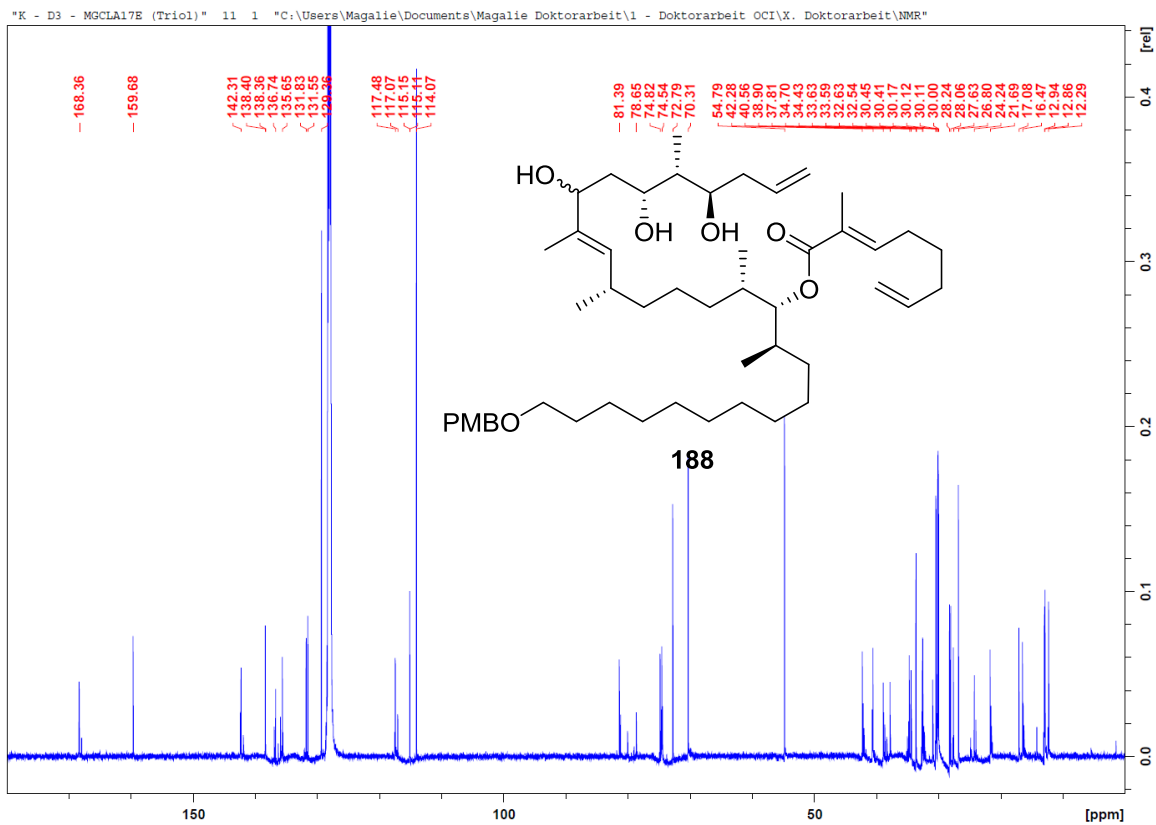
Alkohol **187** (^{13}C):



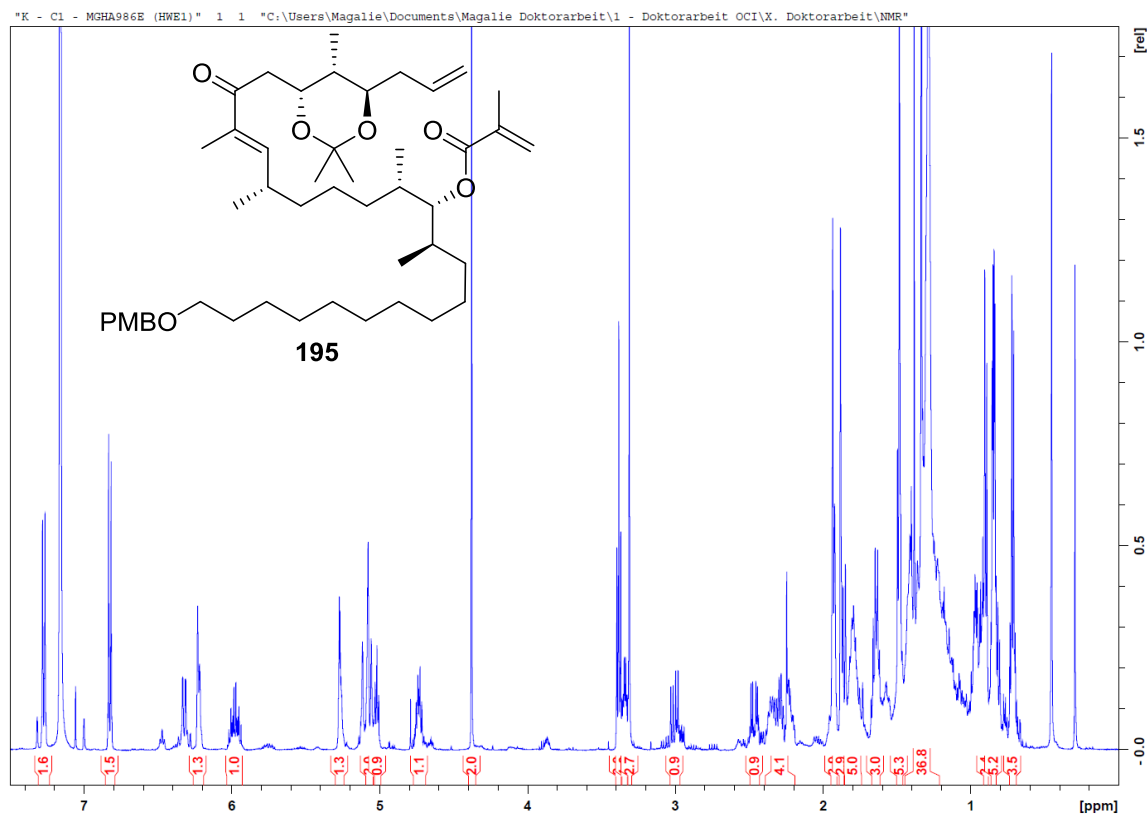
Triol **188** (¹H):



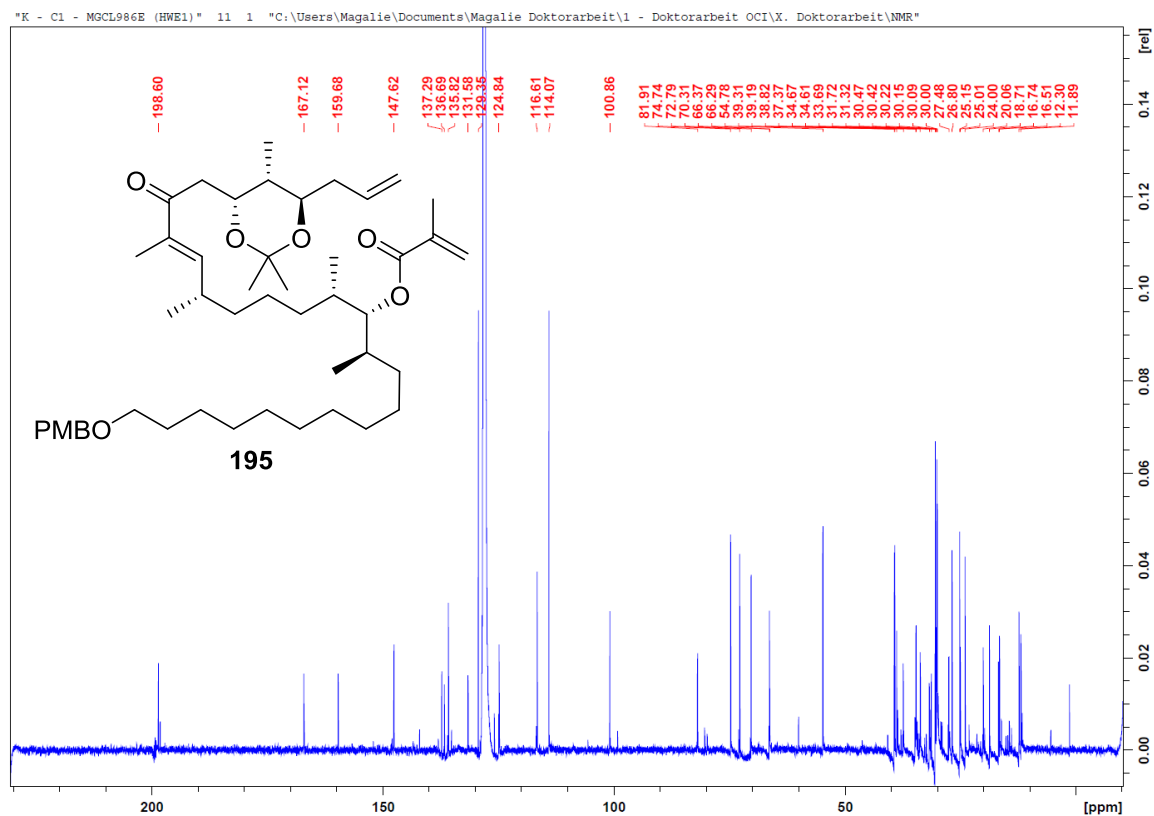
Triol **188** (¹³C):



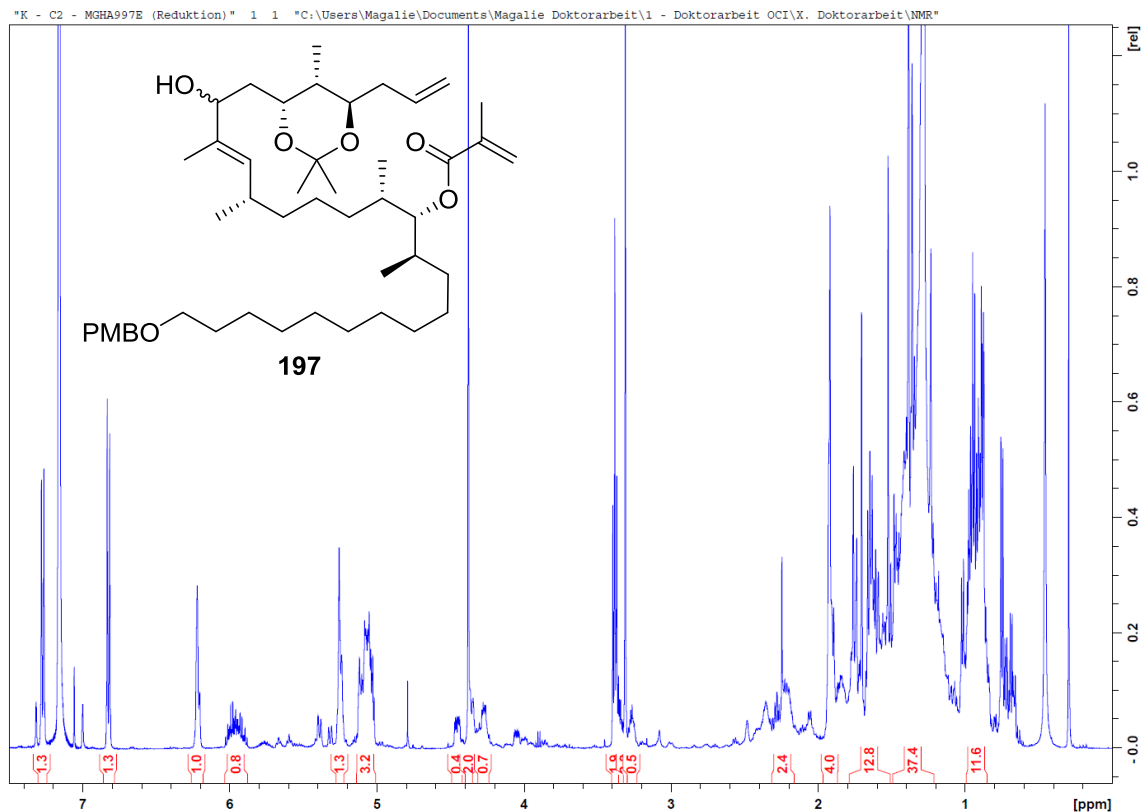
HWE-Produkt **195** (¹H):



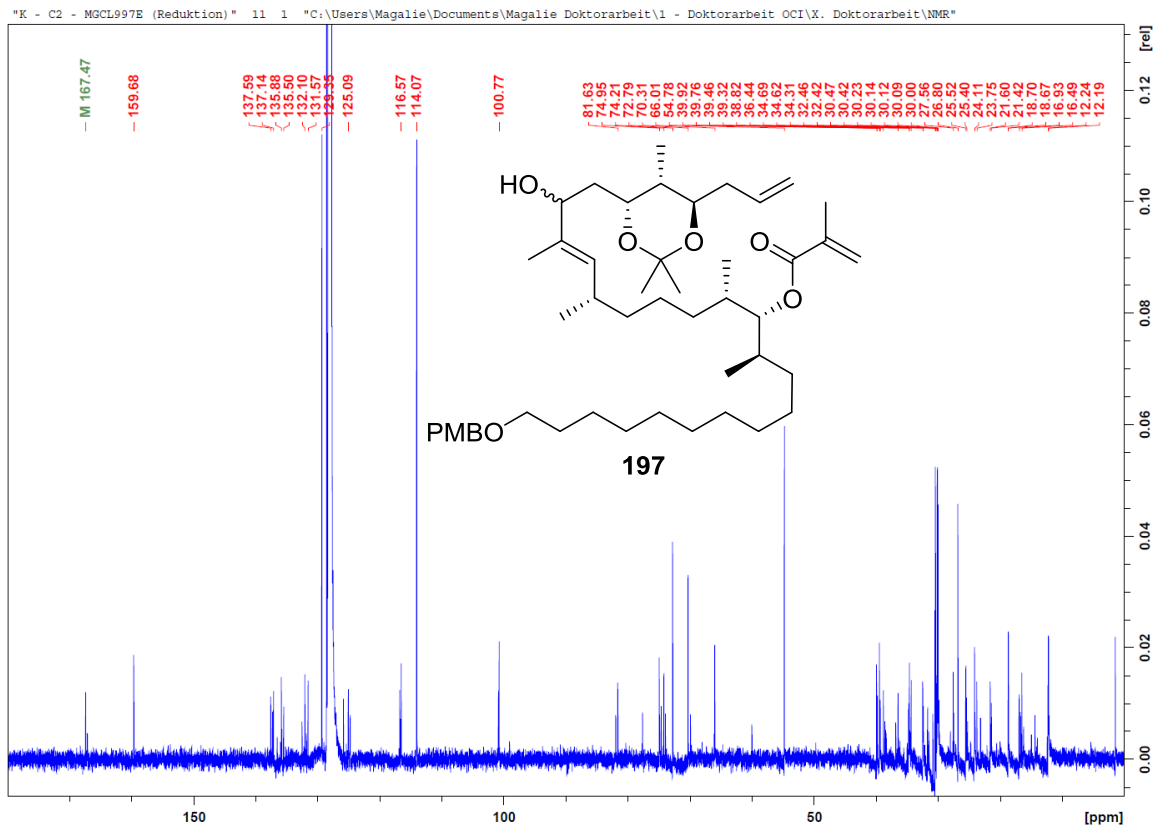
HWE-Produkt **195** (¹³C):



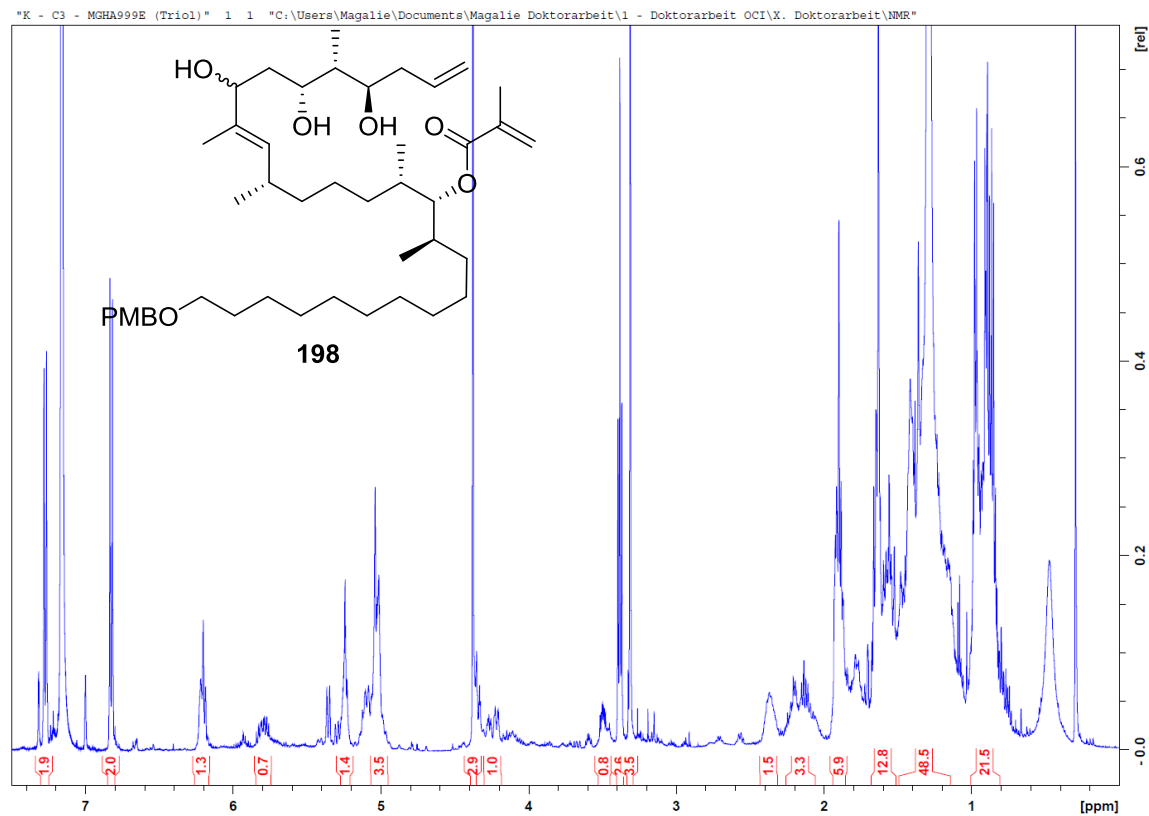
Alkohol **197** (^1H):



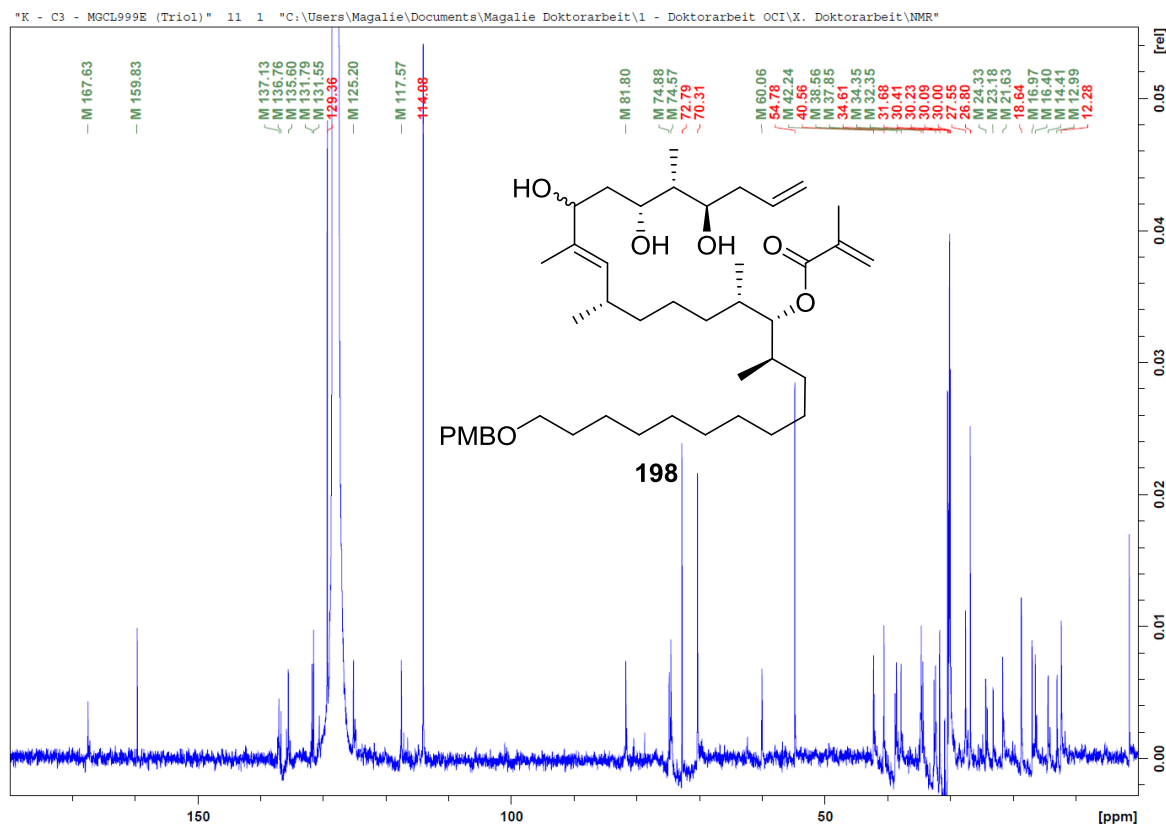
Alkohol **197** (^{13}C):



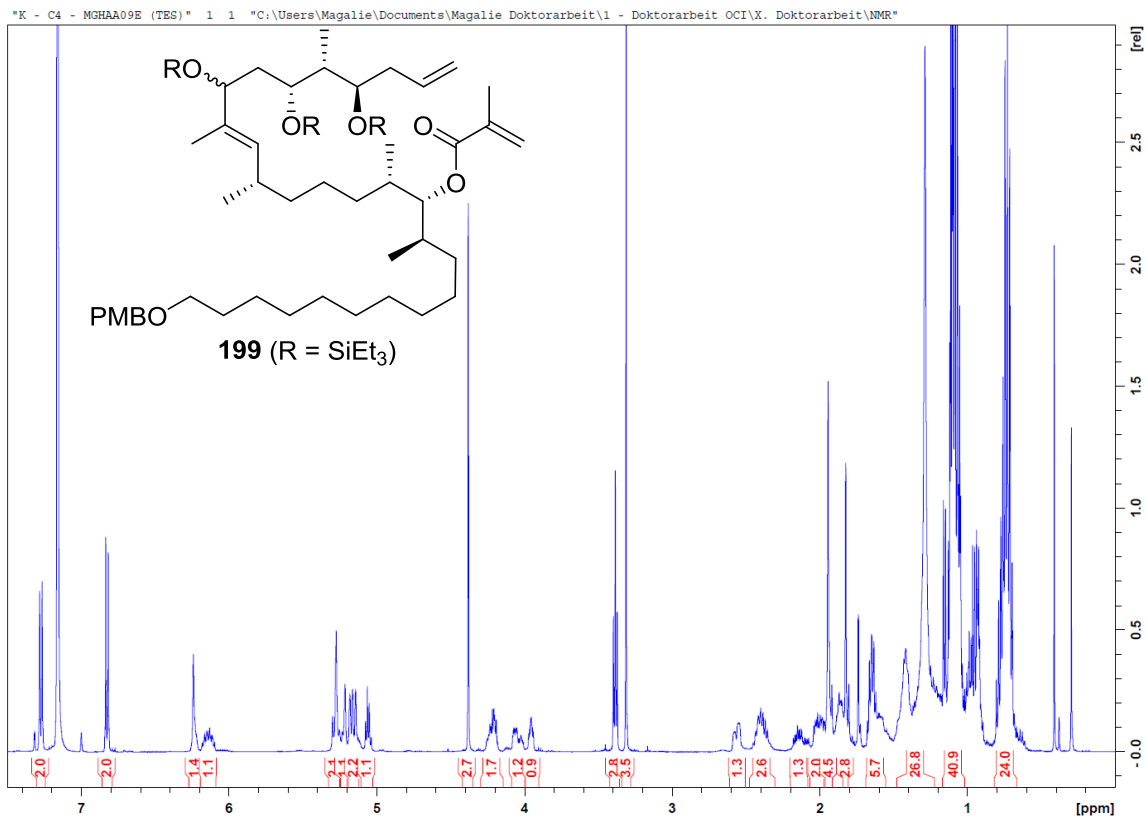
Triol **198** (¹H):



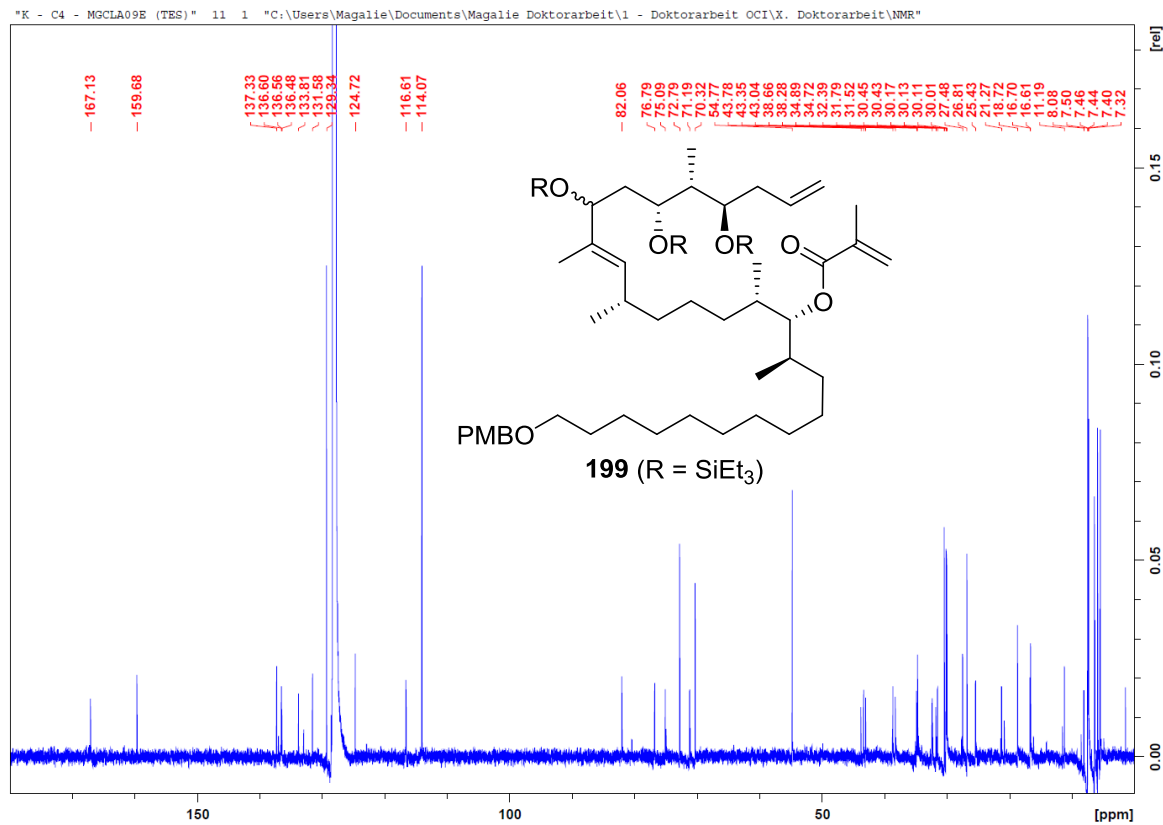
Triol **198** (¹³C):



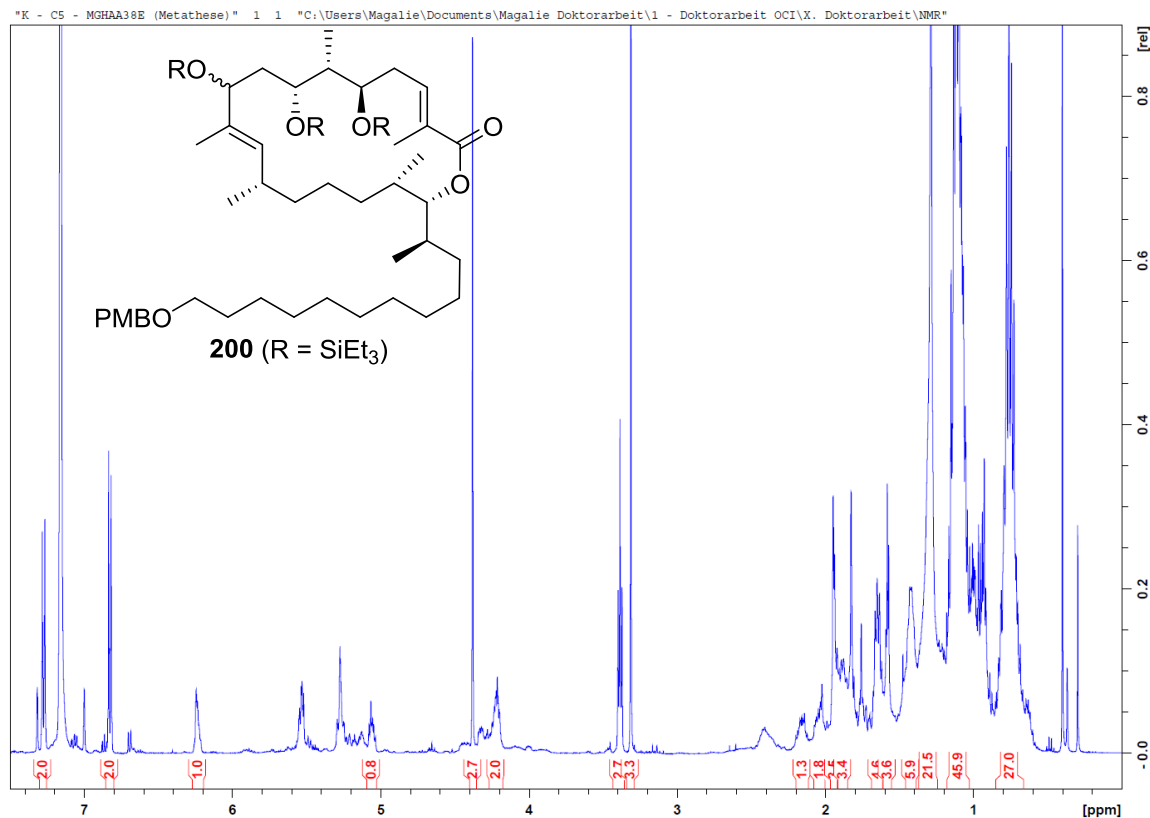
TES-geschützter-Triol **199** (¹H):



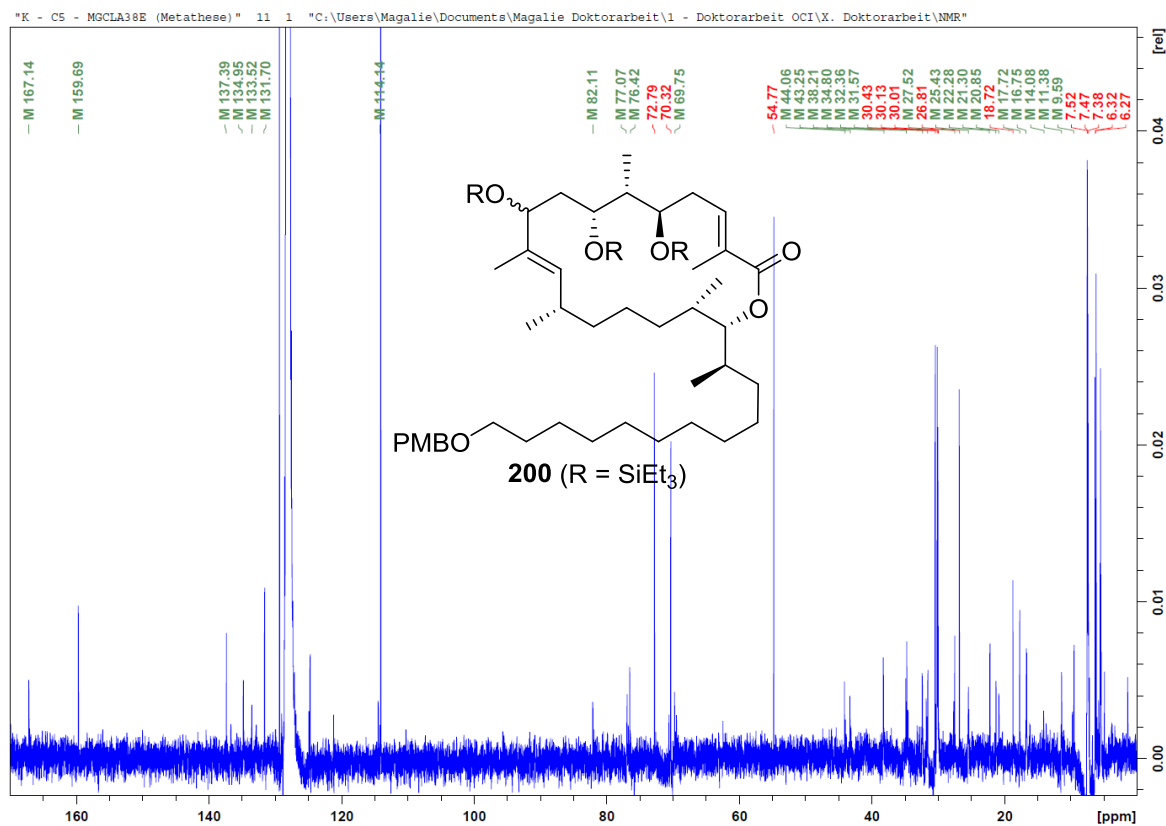
TES-geschützter-Triol **199** (¹³C):



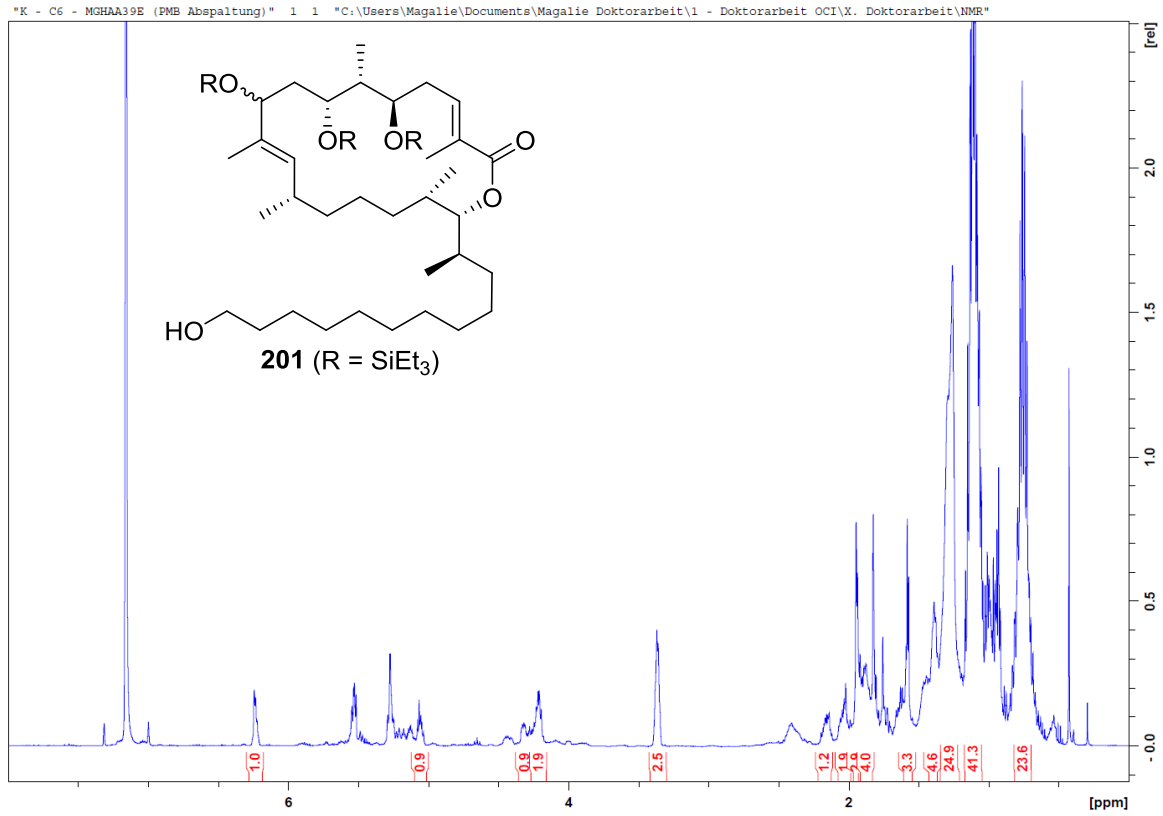
Macrolacton **200** (¹H):



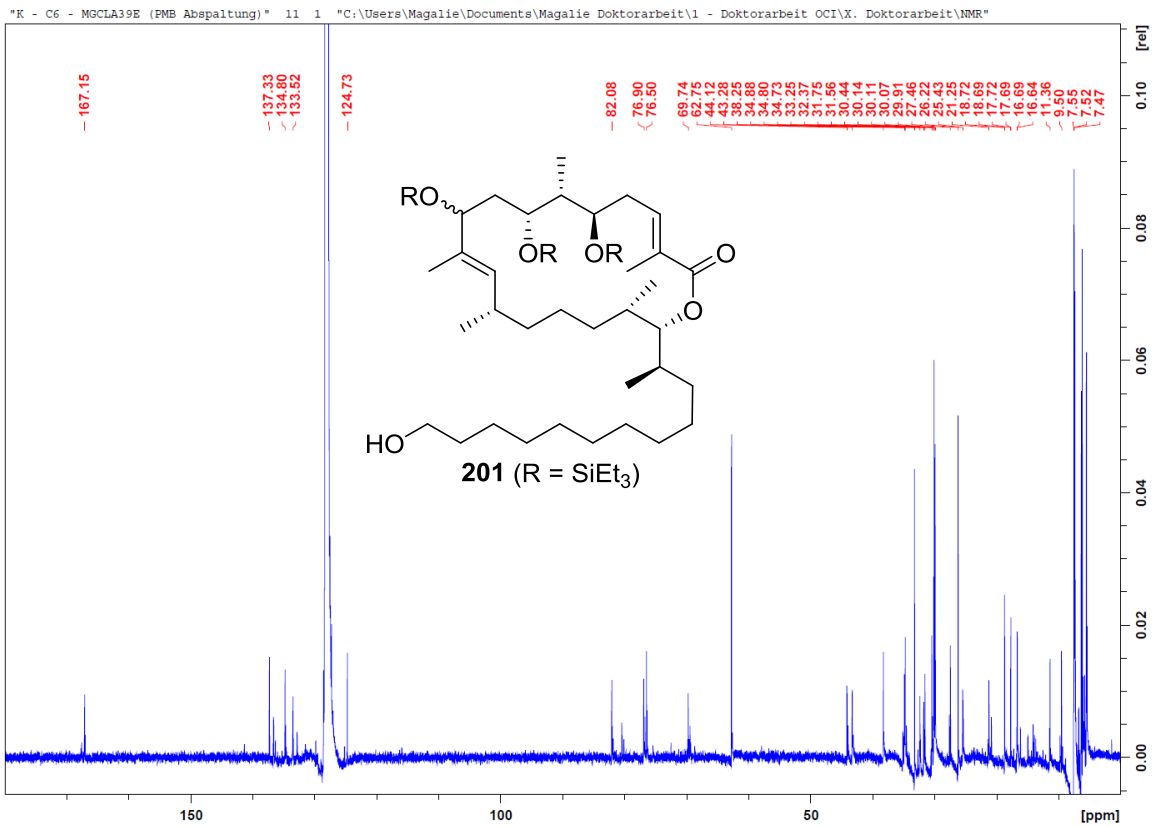
Macrolacton **200** (¹³C):



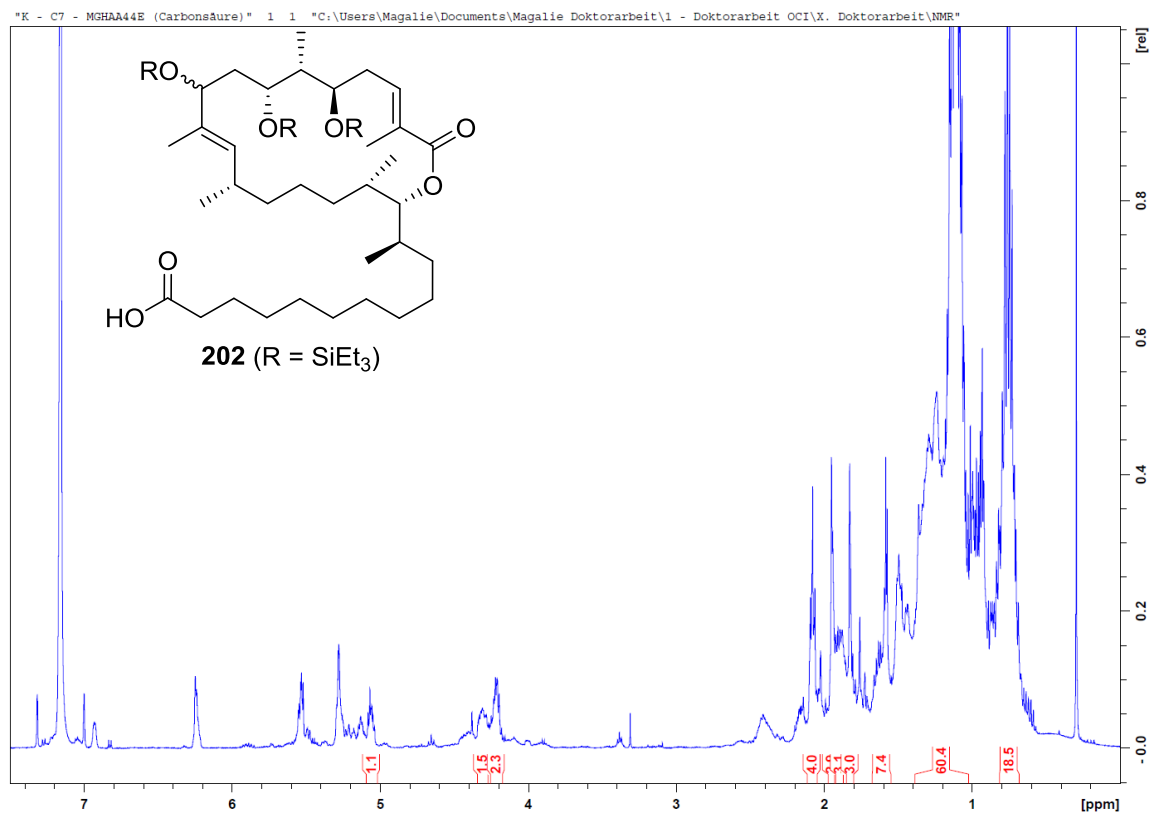
Alkohol **201** (^1H):



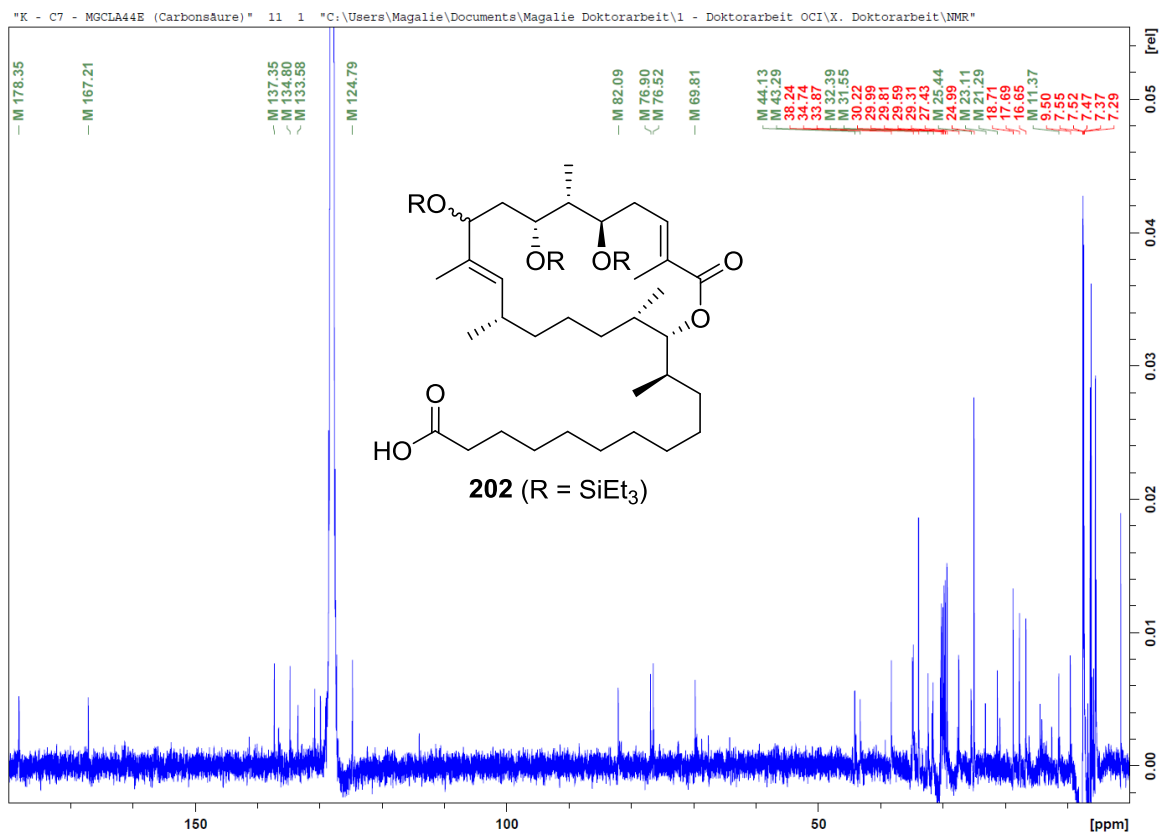
Alkohol **201** (^{13}C):



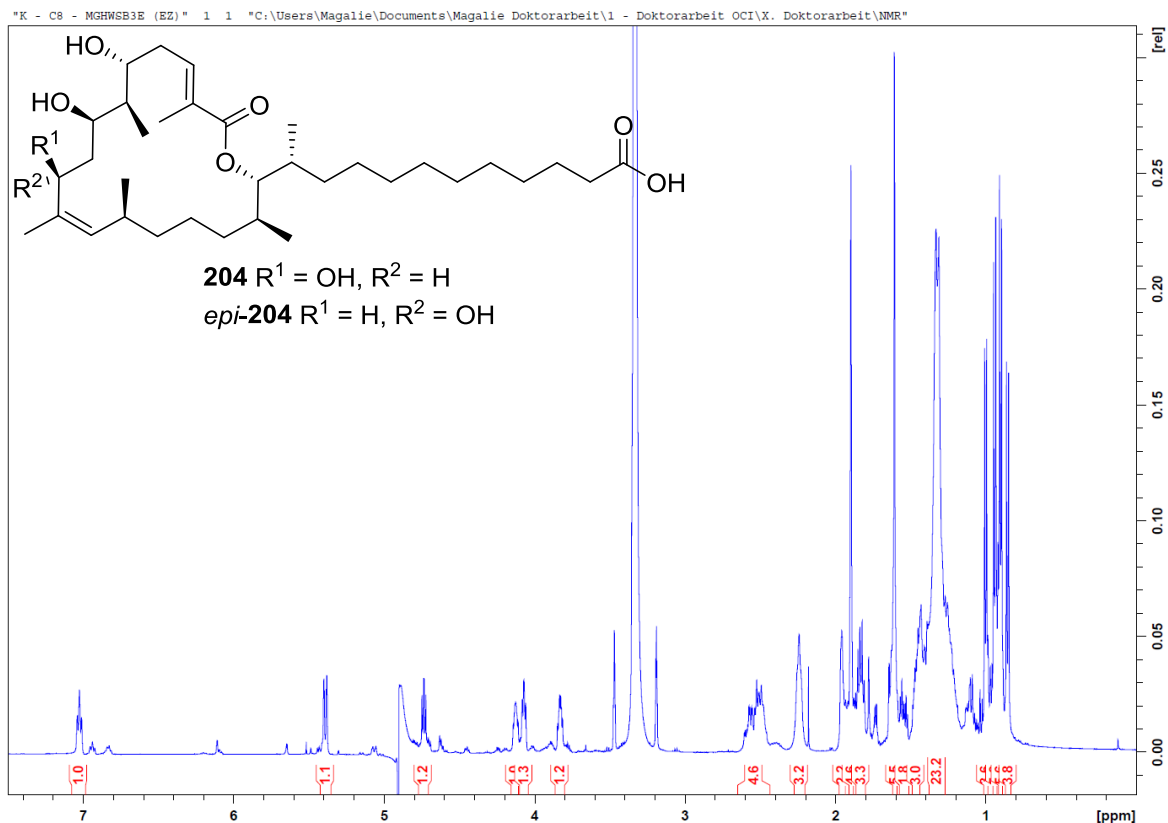
Carbonsäure **202** (^1H):



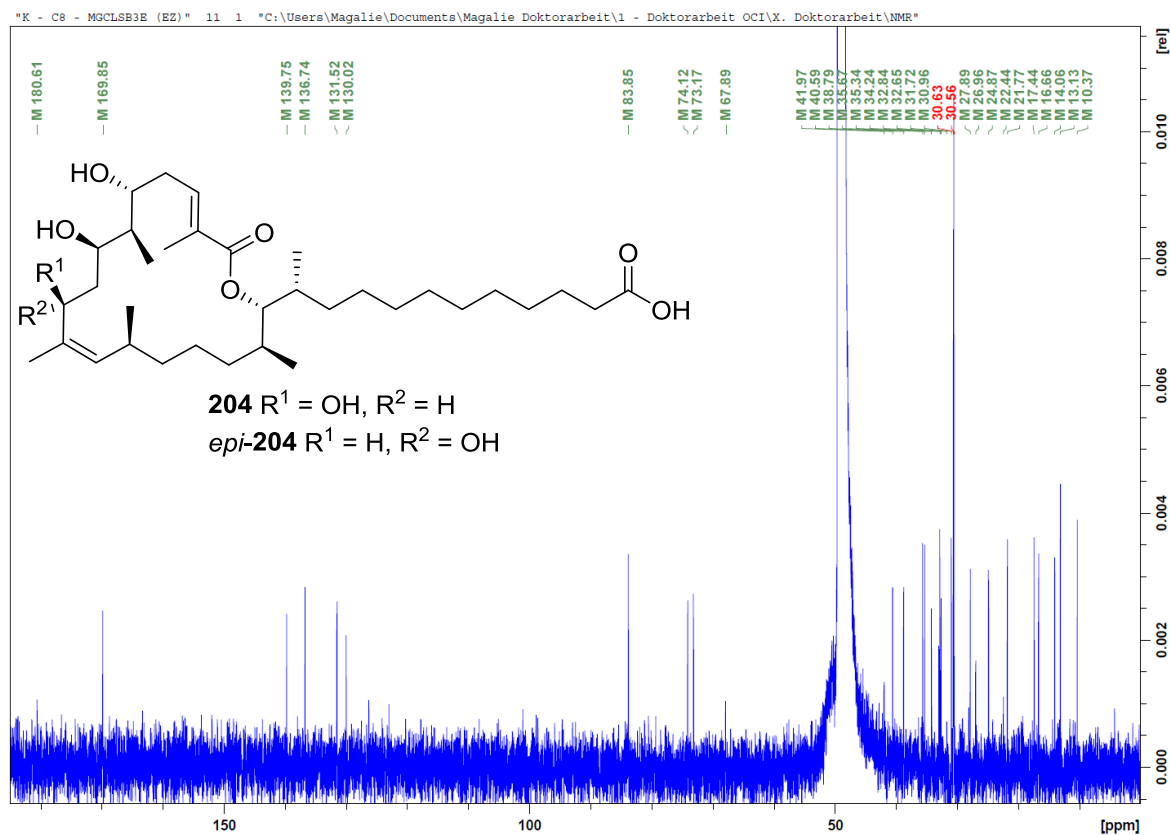
Carbonsäure **202** (^{13}C):



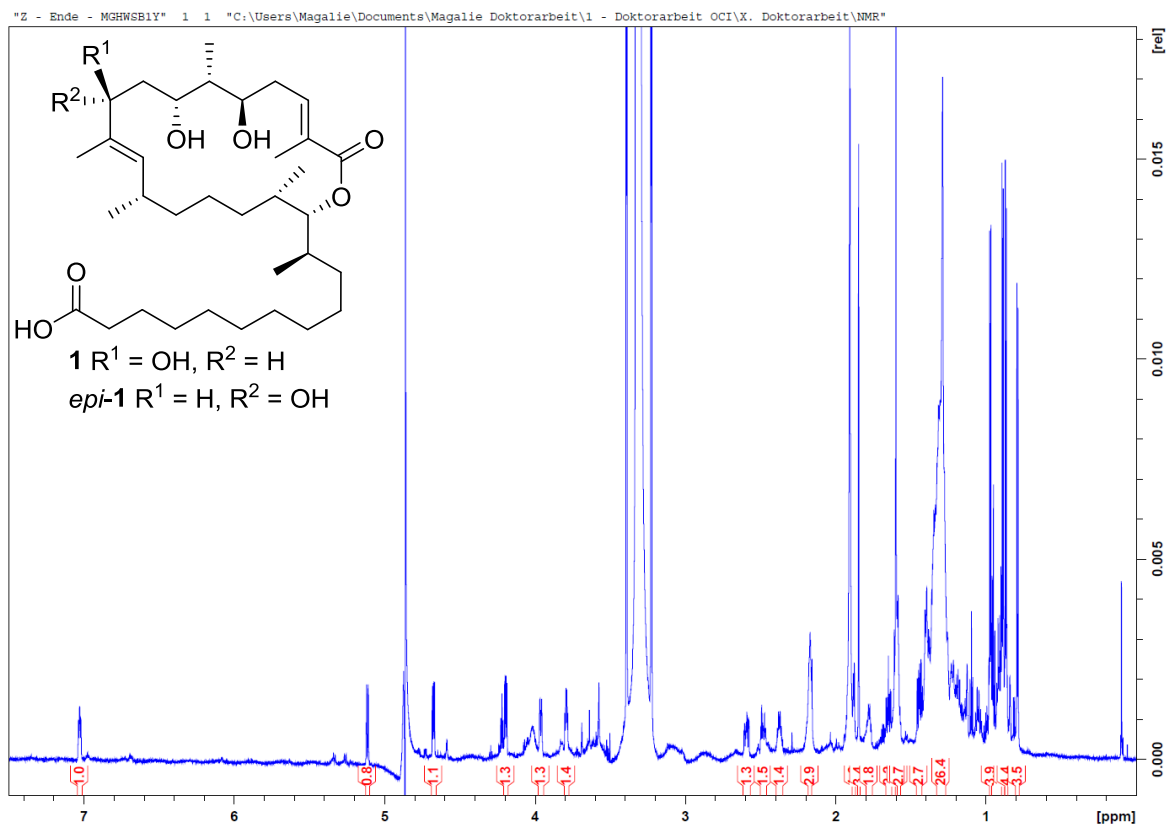
Macrolacton **204** (¹H):



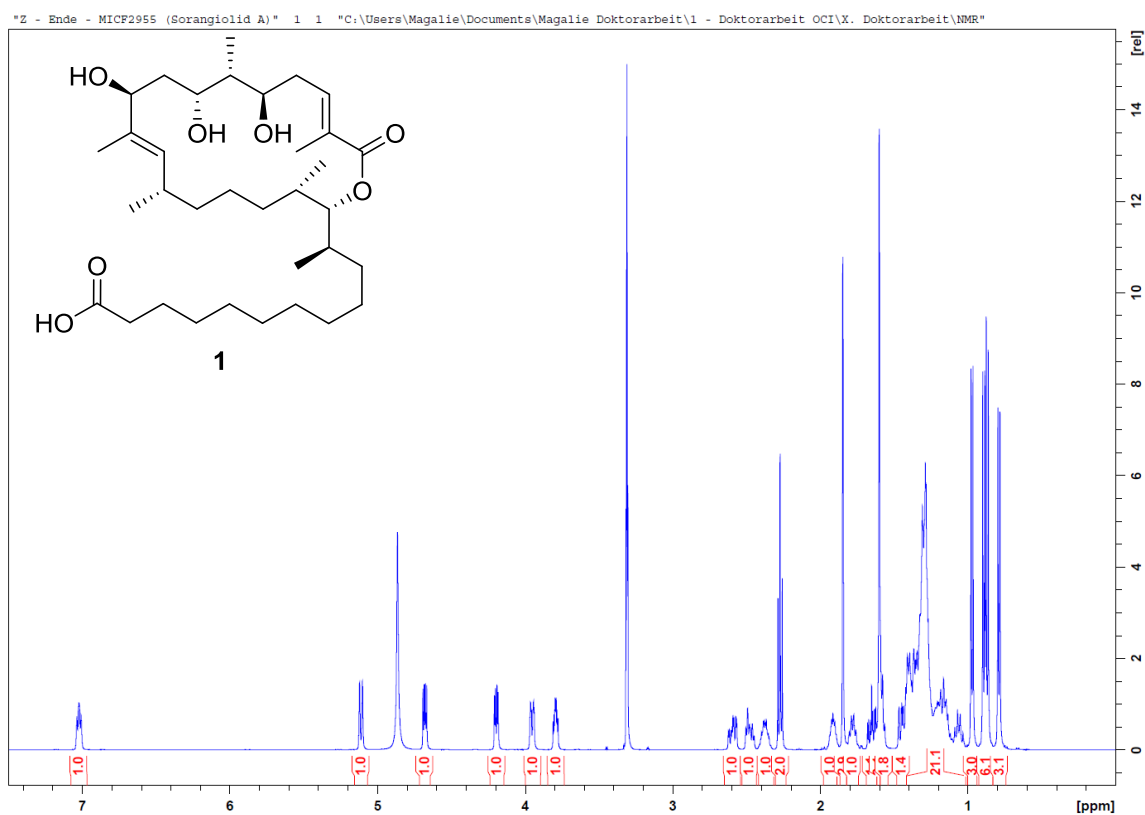
Macrolacton **204** (¹³C):



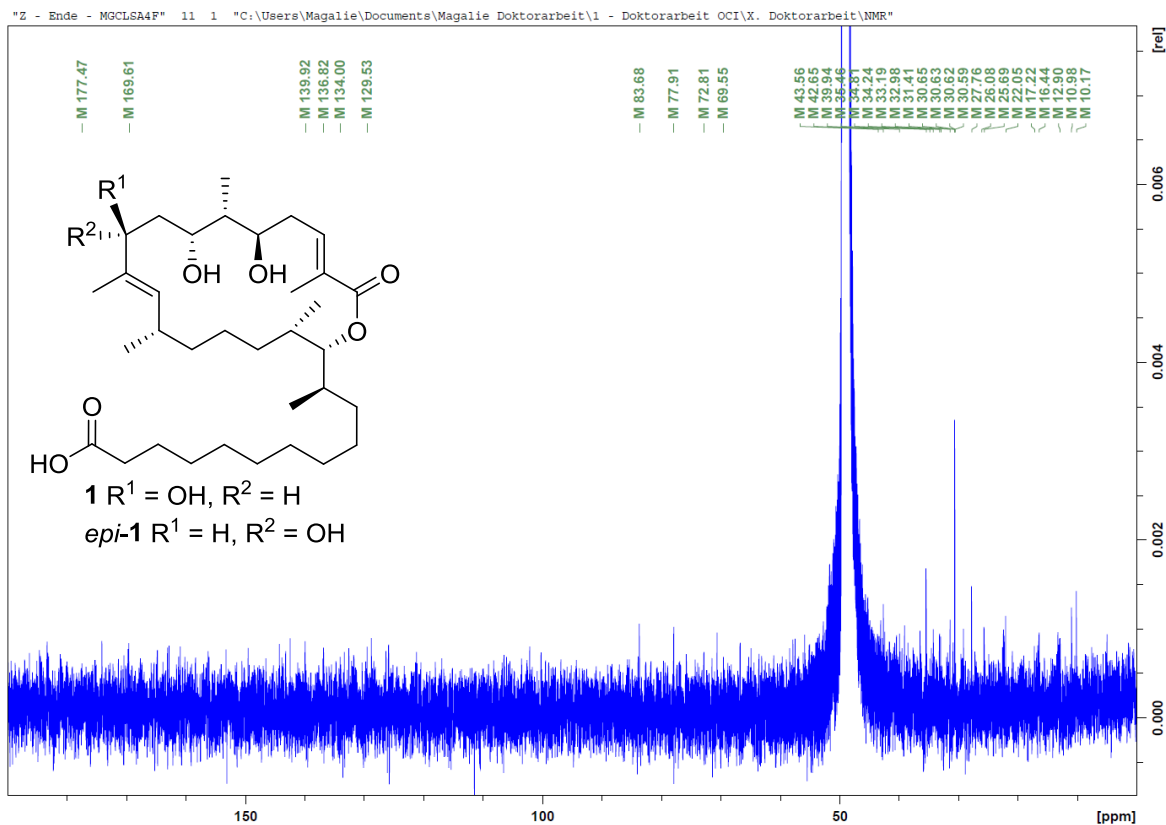
Synthetisches Sorangiolid A (**1**) (¹H):



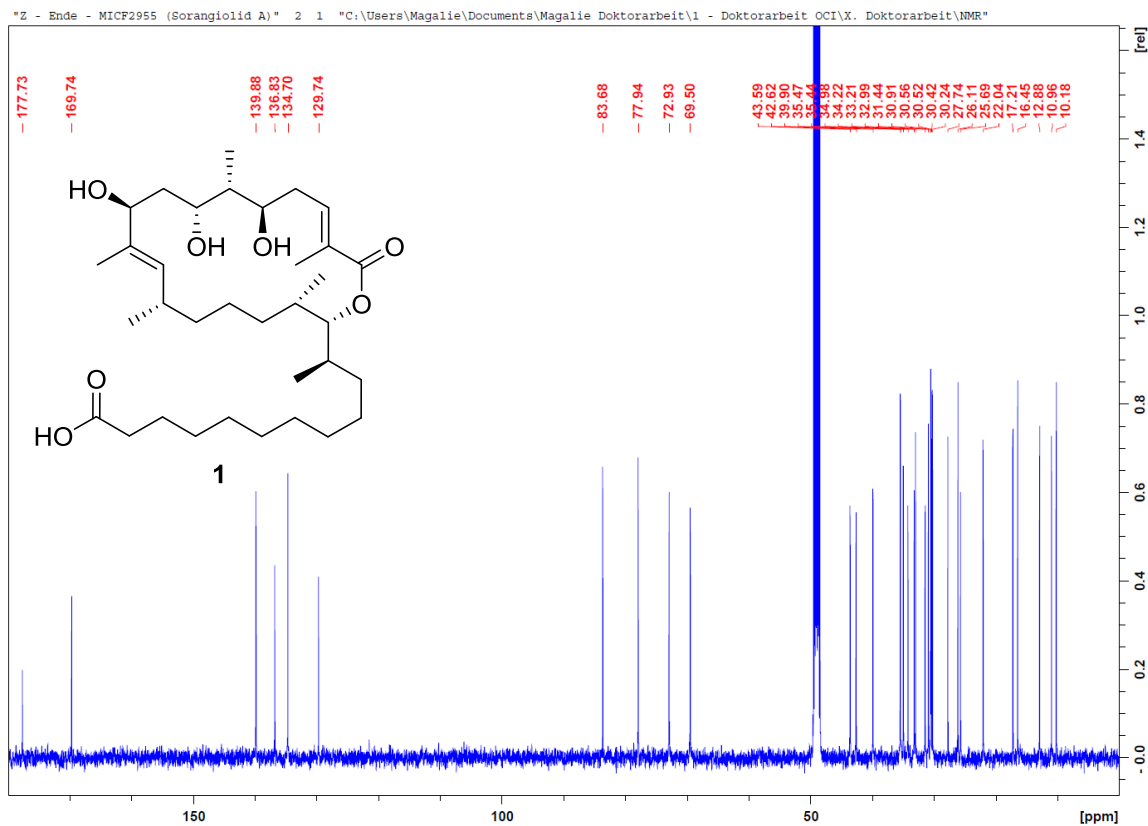
Autentisches Sorangiolid A (**1**) (¹H):

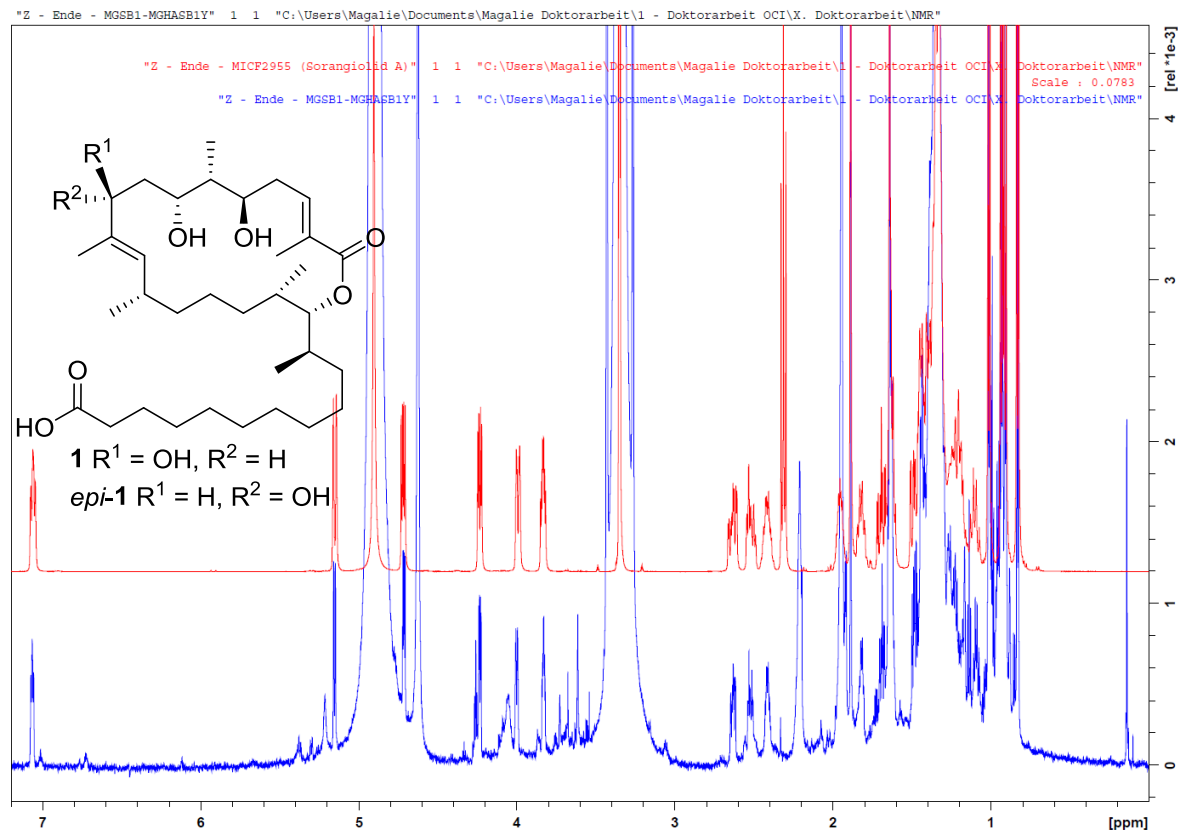
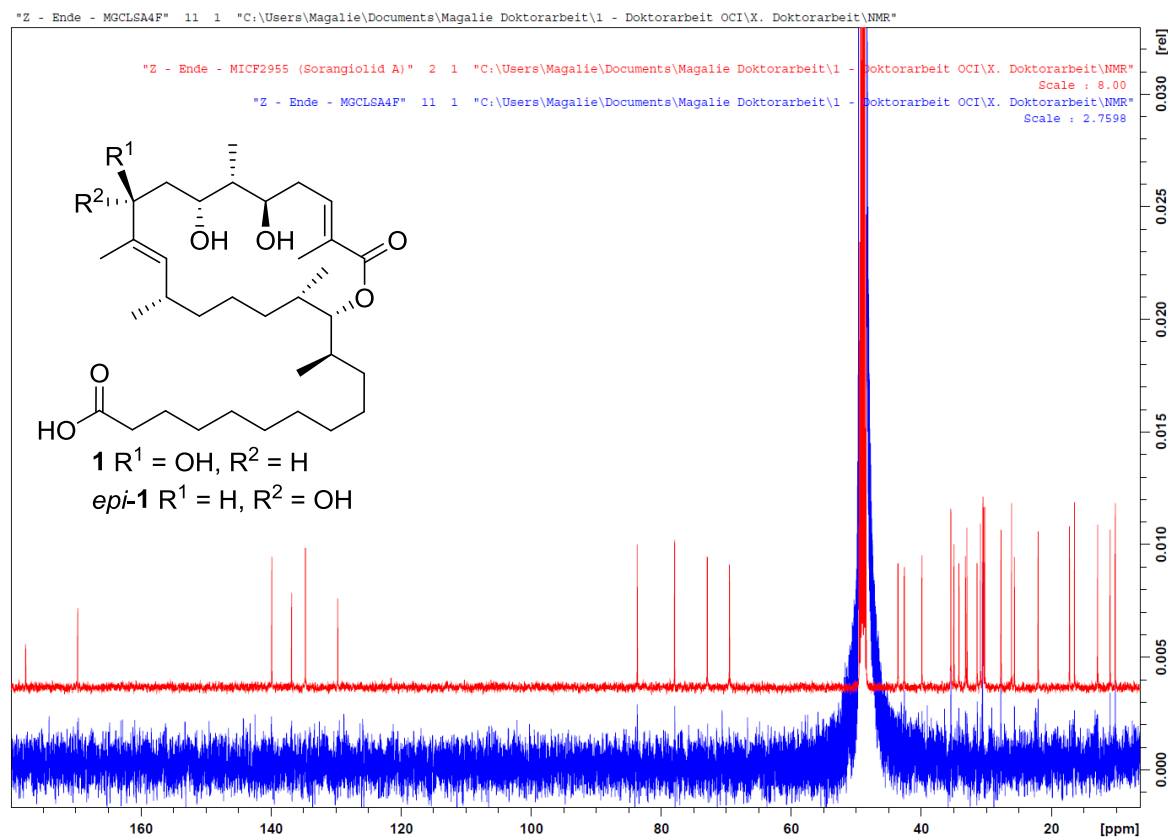


Synthetisches Sorangiolid A (1) (¹³C):



Autentisches Sorangiolid A (1) (¹³C):



Autentisches und synthetisches Sorangiolid A (1) Vergleich (¹H):Autentisches und synthetisches Sorangiolid A (1) Vergleich (¹³C):

19 Literatur

- [1] H. Reeves, *Poussières d'étoiles, Éditions du Seuil* **1984**, 195.
- [2] J.P. Mercier, P. Godard, *Chimie Organique, une initiation, Presses Polytechniques et Universitaires Romandes* **2001**.
- [3] R. Thaxter, *Mycol. Soc. Am.* **1933**, 25, 69–89.
- [4] S. Schneiker, O. Perlova, O. Kaiser, K. Gerth, A. Alici, M. O. Altmeyer, D. Bartels, T. Bekel, S. Beyer, E. Bode, H.B. Bode, C.J. Bolten, J.V. Choudhuri, S. Doss, Y.A. Elnakady, B. Frank, L. Gaigalat, A. Goesmann, C. Groeger, F. Gross, L. Jelsbak, L. Jelsbak, J. Kalinowski, C. Kegler, T. Knauber, S. Konietzny, M. Kopp, L. Krause, D. Krug, B. Linke, T. Mahmud, R. Martinez-Arias, A.C. McHardy, M. Merai, F. Meyer, S. Mormann, J. Muñoz-Dorado, J. Perez, S. Pradella, S. Rachid, G. Raddatz, F. Rosenau, C. Rückert, F. Sasse, M. Scharfe, S.C. Schuster, G. Suen, A. Treuner-Lange, G.J. Velicer, F.-J. Vorhölter, K.J. Weissman, R.D. Welch, S.C. Wenzel, D.E. Whitworth, S. Wilhelm, C. Wittmann, H. Blöcker, A. Pühler, R. Müller, *Nature Biotech.* **2007**, 25, 1281–1289.
- [5] H. Reichenbach, G. Höfle, *J. Ind. Microbiol. Biotech.* **2001**, 27, 149–156.
- [6] a) M.A. Kiskowski, Y. Jiang, M.S. Alber, *Phys. Biol.* **2004**, 1, 173–183.
b) O. Sozinova, Y. Jiang, D. Kaiser, M. Alber M, *Proc. Nat. Ac. Sci.* **2005**, 102, 11308–11312.
- [7] B. Julien, R. Fehd, *Appl. Environ. Microbiol.* **2003**, 69, 6299–6301.
- [8] R. Zirkle, J.M. Ligon, I. Molnar, *Microbiol.* **2004**, 150, 2761–2774.
- [9] S. Pradella, A. Hans, C. Spröer, H. Reichenbach, K. Gerth, S. Beyer, *Arch. Microbiol.* **2002**, 178, 484–492.
- [10] S. Goodin, M.P. Kane, E.H. Rubin, *J. Clinic. Oncol.* **2004**, 22, 2015–2025.
- [11] F.Y. Lee, R. Borzilleri, C.R. Fairchild, A. Kamath, R. Smykla, R. Kramer, G. Vite, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2008**, 63, 157–66.
- [12] G. Höfle, H. Steinmetz, K. Gerth, H. Reichenbach, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 941–945.
- [13] K. Gerth, P. Washausen, P., G. Höfle, H. Irschik, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1996**, 49, 71–75.
- [14] S. Jaoua, S. Neff, T. Schupp, *Plasmid* **1992**, 28, 157–165.
- [15] H. Irschik, R. Jansen, K. Gerth, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1995**, Vol. 48, 886–887.
- [16] R. Jansen, H. Irschik, H. Meyer, H. Reichenbach, V. Wray, D. Schomburg, G. Höfle, *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, 867–872.
- [17] S. Das, S. Abraham, S.C. Sinha, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2273–2276.
- [18] R. Jansen, V. Wray, H. Irschik, H. Reichenbach, G. Höfle, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6031–6034.
- [19] A.B. Smith III, S. Dong, J.B. Breneman, R.J. Fox, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 12109–12111.
- [20] H. Irschik, R. Jansen, K. Gerth, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1995**, 48, 31–35.
- [21] P. Wipf, T.H. Graham, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15346–15347.
- [22] D. Janssen, D. Albert, R. Jansen, R. Müller, M. Kalesse, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4898–4901.
- [23] T. Brodmann, D. Janssen, M. Kalesse, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 13610–13611.
- [24] O. Perlova, G. Klaus, O. Kaiser, A. Hans, R. Müller, *J. Biotech.* **2006**, 121, 174–191.
- [25] W. Zander, H. Irschik, H. Augustiniak, M. Herrmann, R. Jansen, H. Steinmetz, K. Gerth, W. Kessler, M. Kalesse, G. Höfle, R. Müller, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 6264–6271.
- [26] a) H.D. Flack, G. Bernardinelli, *Chirality* **2008**, 20, 681–690.
b) G. Bernardinelli, H.D. Flack, *Acta Cryst.* **1985**, A41, 500–511.
- [27] A. Marquet, *Pure & Appl. Chem.* **1993**, 65, 1249–1252.
- [28] D.R. Williams, J.M. McGill, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3457–3459.
- [29] D. Menche, J. Hassfeld, J. Li, S. Rudolph, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6100–6101.
- [30] D. Zurwerra, J. Gertsch, K.-H. Altmann, *Org. Lett.* **2010**, 12, 2302–2305.
- [31] H. Yokoyama, Y. Hayashi, Y. Nagasawa, H. Ejiri, M. Miyazawa, Y. Hirai, *Tetrahedron* **2010**, 66, 8458–8463.
- [32] C.U. Grünanger, B. Breit, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 967–970.
- [33] T. Groth, M. Meldal, *J. Comb. Chem.* **2001**, 3, 34–44.
- [34] J.R. Gage, D.A. Evans, *Org. Synth.* **1993**, 8, 339.
- [35] E.M. Carreira, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 8106–8125.
- [36] A.B. Smith III, K.P. Minbiole, P.R. Verhoest, M. Schelhaas, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10942–10953.
- [37] C.D. Vanderwal, D.A. Vosburg, S. Weiler, E.J. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5393–5407.
- [38] Y. Su, Y. Xu, J. Han, J. Zheng, J. Qi, T. Jiang, X. Pan, X. She, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2743–2749.
- [39] J. Kuzsmann, G. Medgyes, S. Boros, *Carbohydr. Res.* **2004**, 339, 1569–1579.
- [40] K. Hinterding, S. Singhanat, L. Oberer, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8463–8465.
- [41] Y. Su, Y. Xu, J. Han, J. Zheng, J. Qi, T. Jiang, X. Pan, X. She, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2743–2749.
- [42] a) F. Bennett, G. Fenton, D.W. Knight, *Tetrahedron* **1994**, 50, 5147–5158.

- b) J. Hausler, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 982–992.
- [43] Y.-J. Li, H.-Y. Hung, Y.-W. Liu, P.-J. Lin, H.-J. Huang, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 927–935.
- [44] I. Jako, P. Uiber, A. Mann, C.-G. Wermuth, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5729–5733.
- [45] K.C. Nicolaou, X. Jiang, P.J. Lindsay-Scott, A. Corbu, S. Yamashiro, A. Bacconi, V.M. Fowler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1139–1144.
- [46] T.E. Smith, M. Djang, A.J. Velander, C.W. Downey, K.A. Carroll, S. van Alphen, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2317–2320.
- [47] J. Magano, T.N. Nanninga, D.D. Winkle, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2956–2959.
- [48] a) H. Yokoe, H. Sasaki, T. Yoshimura, M. Shindo, M. Yoshida, K. Shishido, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 969–971.
b) T. Lister, M.V. Perkins, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2560–2564.
c) D.A. Evans, A.S. Kim, R. Metternich, V.J. Novack, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5921–5942.
d) A.B. Smith III, Y. Qiu, D. R. Jones, K. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12011–12012.
- [49] M.T. Gieseler, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 548–551.
- [50] J. Mulzer, G. Karig, P. Pojarliev, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7635–7638.
- [51] T. Gaich, G. Karig, H.J. Martin, J. Mulzer, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3372–3394.
- [52] G.K. Packard, Y.Hu, A. Vescovi, S.D. Rychnovsky, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2822–2826.
- [53] a) D.A. Evans, K.T. Chapman, E.M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560–3578.
b) I. Paterson, G.J. Florence, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6935–6939.
- [54] S.D. Rychnovsky, D.J. Skalitzky, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 945–948.
- [55] G. Sirasani, T. Paul, R.B. Andrade, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 3648–3655.
- [56] a) P.Veeraraghavan Ramachandran, A. Srivastava, D. Hazra, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 157–160.
b) B. Das, K. Suneel, G. Satyalakshmi, D. Nandan Kumar, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1536–1540.
- [57] a) I. Paterson, G.J. Florence, K. Gerlach, J.P. Scott, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 377–380.
b) I. Paterson, I. Lyothier, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5494–5507.
- [58] a) M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, G. Palmisano, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7272–7276.
b) M. Frigerio, M. Santagostino, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8019–8022.
- [59] a) G.W. O’Neil, A.J. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5340–5341.
b) C. Yuan, J. Yao, S. Li, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1991**, *55*, 125–131.
- [60] K. Nacro, M. Baltas, L. Gorrichon, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14013–14030.
- [61] T.W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons **1999**, 114.
- [62] D. Habrant, A.J.W. Stewart, A.M.P. Koskinen, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7927–7934.
- [63] T. Magauer, H.J. Martin, J. Mulzer, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 507–519.
- [64] N.G. Halligan, L.C. Blaszcak, *Org. Synth.* **1993**, *8*, 23.
- [65] E.T.T. Kumpulainen, B. Kang, M.J. Krische, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2484–2487.
- [66] G. Sabitha, N.M. Reddy, M.N. Prasad, J.S. Yadav, *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 967–976.
- [67] M.A. Scialdone, C.R. Johnson, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 43–46.
- [68] T.W. Green, P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons **1999**, 76–86 & 708–711.
- [69] S.S. Chaudhari, K.G. Akamanchi, *Synlett.* **1999**, *11*, 1763–1765.
- [70] A.M. Costero, M. Parra, S. Gil, R. Gotor, P.M.E. Mancini, R. Martínez-Mañez, F. Sancenón, S. Royo, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 1573–1585.
- [71] a) T. Zheng, R.S. Narayan, J.M. Schomaker, B. Borhan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6946–6947.
b) M. Nuruzzaman, T.C. Preston, S. Mittler, N.D. Jones, *Synlett.* **2008**, *2*, 207–212.
- [72] K. Hirai, H. Ooi, T. Esumi, Y. Iwabuchi, S. Hatakeyama, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 857–859.
- [73] M. Andjelkovic, S.M. Ceccarelli, O. Chomienne, P. Mattei, *US Pat. Appl. Pub.* **2009**, 20090270500.
- [74] A.B. Smith III, J.M. Cox, N. Furuichi, C.S. Kenesky, J. Zheng, O. Atasoylu, W.M. Wuest, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5501–5504.
- [75] Y. Tashino, H. Togo, *Synlett.* **2004**, *11*, 2010–2012.
- [76] a) M. Zhao, J. Li, E. Mano, Z. Song, D.M. Tschaen, E.J.J. Grabowski, P.J. Reider, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2564–2566.
b) H. Yamaoka, N. Moriya, M. Ikunaka, *Org. Proc. Res. & Dev.* **2004**, *8*, 931–938.
- [77] N. Lewisa, A. McKillop, R.J.K. Taylor, R.J. Watson, *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 561–568.
- [78] C.P. Decicco, P. Grover, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3534–3541.
- [79] a) C.K.Z. Andrade, R.O. Rocha, O.E. Vercillo, W.A. Silva, R.A.F. Matos, *Synlett.* **2003**, *15*, 2351–2352.
b) A.A. Merlo, M.S. Fernandes, *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 1167–1178.
- [80] C. Hermann, C. Giammasi, A. Geyer, M.E. Maier, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8999–9010.
- [81] D.A. Evans, J. Bartroli, T.L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127–2129.
- [82] C. Dardonville, I.H. Gilbert, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 552–559.

- [83] H. Fuwa, M. Nakajima, J. Shi, Y. Takeda, T. Saito, M. Sasaki, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1106–1109.
- [84] C. Servens, C. Filliatre, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1985**, *11*, 1097–1108.
- [85] a) C. Santini, R.G. Ball, G.D. Berger, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2261–2266.
b) G. Sirasani, T. Paul, R.B. Andrade, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6386–6388.
- [86] a) J.A. Marshall, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8153–8166.
b) J.A. Marshall, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3163–3185.
- [87] a) C. Zanato, L. Pignataro, A. Ambrosi, Z. Hao, C. Trigili, J.F. Díaz, I. Barasoain, C. Gennari, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2643–2661.
b) R.S. Coleman, X. Lu, I. Modolo, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3826–3827.
- [88] a) B.A. Johns, C.M. Grant, J.A. Marshall, *Org. Synth.* **2004**, *10*, 170.
b) J.A. Marshall, C.M. Grant, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 696–697.
c) J.A. Marshall, C.M. Grant, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8214–8219.
d) T. Schmidt, A. Kirschning, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 1087–1091.
- [89] a) J.A. Marshall, P. Eidam, H. Schenck Eidam, *Org. Synth.* **2007**, *84*, 120–128.
b) J.A. Marshall, N.D. Adams, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3812–3813.
c) J.A. Marshall, N.D. Adams, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 733–740.
- [90] a) J.A. Dale, H.S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512–519.
b) I. Ohtani, T. Kusumi, Y. Kashman, H. Kakisawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092–4096.
- [91] S.D. Burke, J. Hong, J.R. Lennox, A.P. Mongin, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6952–6967.
- [92] a) F. Calo, J. Richardson, A.G.M. Barrett, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9692–9697.
- [93] T.W. Green, P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons **1999**, 150–160.
- [94] J.A. Marshall, B.A. Johns, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7885–7892.
- [95] J.A. Marshall, H.R. Chobanian, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8357–8360.
- [96] P. Eckenberg, U. Groth, T. Huhn, N. Richter, C. Schmeck, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1619–1624.
- [97] S. Nanda, J.S. Yadav, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1799–1806.
- [98] A.C. Frisch, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 674–688.
- [99] a) G.E. Keck, R.L. Giles, V.J. Cee, C.A. Wager, T. Yu, M.B. Kraft, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9675–9691.
b) A. ElMarrouni, A. Fukuda, M. Heras, S. Arseniyadis, J. Cossy, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8478–8486.
- [100] S. Dandapani, M. Jeske, D.P. Curran, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9447–9462.
- [101] J.P. Cooksey, R. Ford, P.J. Kociejński, B. Pelotier, J.-M. Pons, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6462–6467.
- [102] R.K. Boeckman, M. Rico del Rosario Ferreira, L.H. Mitchell, P. Shao, M.J. Neeb, Y. Fang, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9787–9808.
- [103] R. Bajpai, F. Yang, D.P. Curran, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7965–7968.
- [104] J.D. White, P.R. Blakemore, C.C. Browder, J. Hong, C.M. Lincoln, P.A. Nagorny, L.A. Robarge, D.J. Wardrop, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8593–8595.
- [105] a) Y. Du, J.-F. Zheng, Z.-G. Wang, L.-J. Jiang, Y.-P. Ruan, P.-Q. Huang, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4619–4622.
b) H.H. Wasserman, T. Oku, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4913–4916.
c) E. Otieno Onyango, J. Tsurumoto, N. Imai, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6703–6705.
- [106] C.-T. Yang, Z.-Q. Zhang, J. Liang, J.-H. Liu, X.-Y. Lu, H.-H. Chen, L. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11124–11127.
- [107] R.H. Boutin, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5320–5327.
- [108] a) K. Mori, T. Tashiro, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3266–3269.
b) G. Fouquet, M. Schlosser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1974**, *13*, 82–83.
- [109] a) A.G. Myers, B.H. Yang, H. Chen, L. McKinstry, D.J. Kopecky, J.L. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496–6511.
b) A.G. Myers, B.H. Yang, H. Chen, J.L. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9361–9362.
c) A.G. Myers, B.H. Yang, D.J. Kopecky, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3623–3626.
d) J.A. Turk, G.S. Visbal, M.A. Lipton, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7841–7844.
- [110] a) J. Hooz, J. Cabezas, S. Musmanni, J. Calzada, *Org. Synth.* **1993**, *8*, 226.
b) J.A. Marshall, M.M. Yanik, N.D. Adams, K.C. Ellis, H.R. Chobanian, *Org. Synth.* **2005**, *81*, 157–170.
c) R. Zeng, C. Fu, S. Ma, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9597–9600.
- [111] L.-M. Yang, L.-F. Huang, T.-Y. Luh, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1461–1463.
- [112] O. Vechorkin, A. Godinat, R. Scopelliti, X. Hu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11777–11781.
- [113] M. Eckhardt, G.C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13642–13643.
- [114] G. Altenhoff, S. Würtz, F. Glorius, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2925–2928.

- [115] a) E.J. Corey, C.J. Helal, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7511–7514.
b) P. Knochel, R.D. Singer, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117–2188.
c) M.C.P. Yeh, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4799–4802.
- [116] S. AchyuthaRao, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4591–4593.
- [117] a) R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874–922.
b) J.A. Marshall, C.A. Sehon, *Org. Synth.* **2004**, *10*, 599.
- [118] a) M. Abarbri, J.-L. Parrain, J.-C. Cintrat, A. Duchêne, *Synthesis* **1996**, *1*, 82–86.
b) R. Takeuchi, K. Tanabe, S. Tanaka, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1558–1561.
- [119] R.S. Coleman, X. Lu, I. Modolo, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3826–3827.
- [120] a) J. Schwartz, J.A. Labinger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1976**, *15*, 333–340.
b) P. Wipf, H. Jahn, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12853–12910.
- [121] a) S.L. Buchwald, S.J. LaMaire, R.B. Nielsen, B.T. Watson, S.M. King, *Org. Synth.* **1998**, *9*, 162.
b) S.L. Buchwald, S.J. LaMaire, R.B. Nielsen, B.T. Watson, S.M. King, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3895–3898.
c) Z. Huang, E. Negishi, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3675–3678.
- [122] D. Xiao, M.D. Vera, B. Liang, M.M. Joullie, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2734–2742.
- [123] P. Wipf, H. Takahashi, *Chem. Commun.* **1996**, *23*, 2675–2676.
- [124] a) T. Ishiyama, S. Abe, N. Miyaoura, A. Suzuki, *Chem. Lett.* **1992**, 691–694.
b) M.R. Netherton, C. Dai, K. Neuschütz, G.C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10099–10100.
c) J.H. Kirchhoff, M.R. Netherton, I.D. Hills, G.C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13662–13663.
d) T.J. Zimmermann, F.H. Niesen, E.S. Pilka, S. Knapp, U. Oppermann, M.E. Maier, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 530–536.
- [125] E. Geist, A. Kirschning, T. Schmidt, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 441–448.
- [126] M.P. Lisboa, D.M. Jones, G.B. Dudley, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 886–889.
- [127] H. Ito, T. Inoue, K. Iguchi, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3873–3876.
- [128] a) N. Miyaoura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *36*, 3437–3440.
b) N. Miyaoura, A. Suzuki, *J. C. S. Chem. Comm.* **1979**, 866–867.
c) N. Miyaoura, T. Yanagi, A. Suzuki, *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513–519.
d) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147–168.
e) F. Bellina, A. Carpita, R. Rossi, *Synthesis* **2004**, *15*, 2419–2440.
f) S. Singh Gujral, S. Khatri, P. Riyal, *J. Pharm. Sci.* **2012**, *2*, 351–367.
g) A. Suzuki, *Pure & Appl. Chem.* **1991**, *63*, 419–422.
- [129] a) A. B. Levy, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4684–4685.
b) E. Marinelli, A.B. Levy, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 2313.
- [130] I. Akimoto, A. Suzuki, *Synthesis* **1979**, 146–147.
- [131] a) E. Roulland, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3762–3765.
b) Y. Kasai, T. Ito, M. Sasaki, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3186–3189.
- [132] A.J.J. Lennox, G.C. Lloyd-Jones, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 412–443.
- [133] a) F.-S. Han, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5270–5298.
b) S. Saito, M. Sakai, N. Miyaoura, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2993–2996.
- [134] C.T. Yang, Z.-Q. Zhang, Y.-C. Liu, L. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3904–3907.
- [135] R.B. Bredford, M.A. Hall, G.R. Hodges, M. Huwe, M.C. Wilkinson, *Chem. Commun.* **2009**, *42*, 6430–6432.
- [136] T. Hatakeyama, T. Hashimoto, K.K.A.D.S. Kathiriarachchi, T. Zenmyo, H. Seike, M. Nakamura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8834–883.
- [137] Y. Na, S. Park, S.B. Han, H. Han, S. Ko, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 250–258.
- [138] D. Imao, B.W. Glasspoole, V.S. Laberge, C.M. Crudden, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5024–5025.
- [139] G.A. Molander, S.R. Wisniewski, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16856–16868.
- [140] A. Bonet, M. Odachowski, D. Leonori, S. Essafi, V. K. Aggarwal, *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 584–589.
- [141] L. Li, S. Zhao, A. Joshi-Pangu, M. Diane, M.R. Biscoe, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14027–14030.
- [142] T. Ohmura, T. Awano, M. Suginome, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13191–13193.
- [143] D.L. Sandrock, L. Jean-Gérard, C.-y. Chen, S.D. Dreher, G.A. Molander, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17108–17110.
- [144] J.C. Hung Lee, R. McDonald, D.G. Hall, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 894–899.
- [145] R. Kalkofen, D. Hoppe, *Synlett* **2006**, *12*, 1959–1961.
- [146] M. Goli, A. He, J.R. Falck, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 344–346.
- [147] N.A. Strotman, S. Sommer, G.C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3556–3558.
- [148] a) T. Thaler, B. Haag, A. Gavryushin, K. Schober, E. Hartmann, R.M. Gschwind, H. Zipse, P. Mayer, P. Knochel,

- Nat. Chem.* **2010**, *2*, 125–130.
- b) A.K. Steib, T. Thaler, K. Komeyama, P. Mayer, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3303–3307.
- [149] A. Joshi-Pangu, C.-Y. Wang, M. R. Biscoe, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8478–8481.
- [150] S. Malhotra, P.S. Seng, S.G. Koenig, A.J. Deese, K.A. Ford, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3698–3701.
- [151] H.C. Brown, S.U. Kulkarni, *J. Organomet. Chem.* **1979**, *168*, 281–293.
- [152] J. Gagnepain, E. Moulin, A. Fürstner, *Chem Eur. J.* **2011**, *17*, 6964–6972.
- [153] U. Bhatt, M. Christmann, M. Quitschalle, E. Claus, M. Kalesse, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1885–1893.
- [154] W. Zhu, M. Jiménez, W.-H. Jung, D.P. Camarco, R. Balachandran, A. Vogt, B.W. Day, D.P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9175–9187.
- [155] A.G. Myers, B. Zheng, M. Movassaghi, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7507.
- [156] a) J.A. Marshall, B.A. Johns, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7885–7892.
b) J. Jägel, M.E. Maier, *Synlett.* **2006**, *5*, 693–696.
- [157] G.C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1555–1564.
- [158] J. Luo, H. Li, J. Wu, X. Xing, W.-M. Dai, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6828–6833.
- [159] V. Saibaba, A. Sampath, K. Mukkanti, J. Iqbal, P. Das, *Synthesis* **2007**, *18*, 2797–2802.
- [160] T.J. Donohoe, T. J.C. O’Riordan, M. Peifer, C.R. Jones, T.J. Miles, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5460–5463.
- [161] S. Venkat Reddy, R. Jagadeeshwar Rao, U. Sampath Kumar, and J. Madhusudana Rao, *Chem. Lett.* **2003**, *11*, 1038–1039.
- [162] S.S. Harried, G. Yang, M.A. Strawn, D.C. Myles, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6098–6099.
- [163] A.K. Ghosh, Y. Wang, J.T. Kim, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 8973–8982.
- [164] a) K. Jarowicki, P. Kocienski, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 4005–4037.
b) R.D. Walkup, P. Douglas Boatman, R.R. Kane, R.T. Cunningham, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3937–3940.
c) Y. Oikawa, T. Tanaka, K. Horita, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5397–5400.
- [165] D. Menche, J. Hassfeld, J. Li, K. Mayer, S. Rudolph, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7220–7229.
- [166] a) K.C. Nicolaou, S.P. Seitz, M.R. Pavia, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2030–2031.
b) T. Miyake, H. Kigoshic, H. Akita, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2915–2922.
- [167] J. Izdebski, A. Orlowska, R. Anulewicz, E. Witkowska, D. Fierstek, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1994**, *43*, 184–189.
- [168] C. Grison, C. Comoy, P. Coutrot, *L’Actualité Chimique* **2001**, 38–48.
- [169] a) P. Coutrot, A. Ghriri, *Synthesis* **1986**, *8*, 661–664.
b) J.D. White, P.R. Blakemore, N.J. Green, E.B. Hauser, M.A. Holoboski, L.E. Keown, C.S. Nylund Kolz, B.W. Phillips, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7750–7760.
- [170] a) J.I. Aird, A.N. Hulme, J.W. White, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 631–634.
b) T. Suzuki, N. Tanaka, T. Matsumura, Y. Hosoya, M. Nakada, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6483–6487.
c) I. Paterson, K.-S. Yeung, C. Watson, R.A. Ward, P.A. Wallace, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11935–11954.
d) I. Paterson, K.-S. Yeung, J.B. Smail, *Synlett.* **1993**, *10*, 774–776.
- [171] D.L. Boger, T.T. Curran, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2235–2244.
- [172] L.A. Paquette, M. Duan, I. Konetzki, C. Kempmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4257–4270.
- [173] E. Fleury, M.-I. Lannou, O. Bistri, F. Sautel, G. Massiot, A. Pancrazi, J. Ardisson, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7034–7045.
- [174] I. Paterson, K.-S. Yeung, J.B. Smail, *Synlett* **1993**, *10*, 774–776.
- [175] a) Y. Jiang, J. Hong, S.D. Burke, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1445–1448.
b) J.-U. Peters, T. Capuano, S. Weber, S. Kritter, M. Sägesser, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4029–4032.
- [176] a) G.O. Berger, M.A. Tius, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6473–6480.
b) J.D. White, P.R. Blakemore, N.J. Green, E. Bryan Hauser, M.A. Holoboski, L.E. Keown, C.S. Nylund Kolz, B.W. Phillips, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7750–7760.
- [177] J. Beom Son, S. Nae Kim, N. Yeong Kim, M. Hwang, W. Lee, D. Hyung Lee, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *31*, 653–663.
- [178] G. Coste, S. Gerber-Lemaire, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 671–674.
- [179] F. Kleinbeck, G.J. Fettes, L.D. Fader, E.M. Carreira, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3598–3610.
- [180] a) T.R. Hoye, J. Jeon, M.A. Tennakoon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2141–2143.
b) T.R. Hoye, C.S. Jeffrey, M. A. Tennakoon, J. Wang, H. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10210–10211.
c) X. Wang, E.J. Bowman, B.J. Bowman, J.A. Porco, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3601–3605.
d) M.T. Crimmins, Y. Zhang, F.A. Diaz, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2369–2372.
- [181] A. Fürstner, F. Feyen, H. Prinz, H. Waldmann, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9543–9558.
- [182] R.E. Ireland, R.C. Anderson, R. Badoud, B.J. Fitzsimmons, G.J. McGarvey, S. Thaisrivongs, C.S. Wilcox, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1988–2006.

- [183] J.A. Lafontaine, D.P. Provencal, C. Gardelli, J.W. Leahy, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4215–4234.
- [184] M. Rosillo, E. Arnáiz, D. Abdi, J. Blanco-Urgoiti, G. Domínguez, J. Pérez-Castells, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 3917–3927.
- [185] Y. Nishiyama, Y. Han-ya, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6598–6601.
- [186] A.L. Gemal, J.-L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454–5459.
- [187] a) K.C. Nicolaou, A. Ortiz, H. Zhang, G. Guella, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7153–7176.
b) S.E. Bode, M. Muller, M. Wolberg, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 619–621.
c) Y. Aoyagi, Y. Adachi, K. Ozawa, C. Yokomizo, M.-Y. Gui, Y.-R. Jin, X.-W. Li, N. Ohno, K. Takeya, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 2450–2457.
- [188] Y. Nakajima, S. Motofuji, JP2014111729 (A) **2014**.
- [189] M.A. Blanchette, W. Choy, J.T. Davis, A.P. Essensfeld, S. Masamune, W.R. Roush, T. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183–2186.
- [190] a) U. Matteoli, V. Beghetto, A. Scrivanti, M. Aversa, M. Bertoldini, S. Bovo, *Chirality* **2011**, *23*, 779–783.
b) C. Grison, A. Thomas, F. Coutrot, P. Coutrot, *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 1530–1539.
c) A. Rentsch, M. Kalesse, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11381–11384.
- [191] P. Winter, W. Hiller, M. Christmann, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 3452–3456.
- [192] M.L. Maddess, M.N. Tackett, H. Watanabe, P.E. Brennan, C.D. Spilling, J.S. Scott, D.P. Osborn, S.V. Ley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 591–597.
- [193] a) D. Cai, D. Tschaen, Y.-J. Shi, T.R. Verhoeven, R.A. Reamer, A.W. Douglas, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3243–3246.
b) D.J. Mathre, A.S. Thompson, A.W. Douglas, K. Hoogsteen, J.D. Carroll, E.G. Corley, E.J.J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2880–2888.
c) Y. Kawanami, S. Murao, T. Ohgaa, N. Kobayashia, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8411–8414.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name : **Magalie Nadège Elodie Géraldy**
Master de Sciences & technologies, Diplôme d'ingénieur Chimiste
Geburtsdatum und -ort: 24.12.1986 in Châlons-sur-Marne (Champagne-Ardenne, Frankreich)
Staatsangehörigkeit : Französisch
Familienstand : Ledig

Akademischer Werdegang

10.2010 – 04.2015 **Institut für Organische Chemie (OCI), Leibniz Universität Hannover (LUH, Hannover, Niedersachsen, Deutschland)**
Promotionsstudium, Arbeitskreis Prof. Dr. Markus Kalesse
Dissertation: *Studien zur Totalsynthese von Sorangiolid A* (Abgabe: Februar 2015, Disputation: 15. April 2015, Gesamtprädikat: sehr gut)
Betreuung von Studenten in Lehre und Forschung, regelmäßige Vorstellung meiner Forschungsergebnisse in Vorträgen.

03.2010 – 08.2010 **Institut für Organische Chemie (OCI), Leibniz Universität Hannover (LUH, Hannover, Niedersachsen, Deutschland)**
Master- und Diplomarbeit, Arbeitskreis Prof. Dr. Markus Kalesse
Studien zur Totalsynthese von einem Naturstoff – Pyrronazol B (Abgabe: August 2010, Vortrag: 16. September 2010)

09.2006 – 10.2010 **Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Mulhouse (ENSCMu, Mulhouse, Elsaß, Frankreich)**
Diplôme d'ingénieur chimiste (Ingenieur-Diplom, Abschluss Master) bestanden im Oktober 2010

09.2006 – 10.2010 **Université de Haute Alsace (UHA, Mulhouse, Elsaß, Frankreich)**
Master de Sciences et Technologies, mention Chimie, spécialité Synthèse (Organische & Bioorganische Chemie Master) bestanden im November 2010
Licence de Sciences et Technologies, mention Physique et Chimie, (Chimie Bachelor) bestanden im Dezember 2008

09.2004 – 05.2006 **Lycée Hugues LIBERGIER (Reims, Champagne-Ardenne, Frankreich)**
Brevet de Techniciens Supérieur Chimiste (Abschlusszeugnis einer Fachhochschule für Chemie) bestanden im Mai 2006

09.1997 – 06.2004 **Lycée Pierre BAYEN (Châlons-en-Champagne, Champagne-Ardenne, Frankreich)**

Baccalauréat Sciences (wissenschaftliches Abitur, Spezialisierung in Chemie und Physik) bestanden im Juni 2004

Stipendien

10.2010 – 08.2013 DAAD-Stipendium für die Promotion in Hannover.

03.2010 – 05.2010 DAAD-Stipendium für den Master- Diplomarbeit in Hannover.

Posterbeiträge

13.02.2015 M. N. E. Géraldy, E. Prusov, G. Höfle, M. Kalesse, 15th Leibniz Symposium on Chemical Biology in Hannover (Niedersachsen, Deutschland)

Studies towards the total synthesis of Sorangiolid A.

22-25.07.2013 M. N. E. Géraldy, E. Prusov, G. Höfle & M. Kalesse, 23rd International Symposium - Synthesis in Organic Chemistry (22-25.07.2013) in Oxford (England, Großbritannien)

Studies towards the total synthesis of Sorangiolid A.

28-30.06.2011 M. N. E. Géraldy, M. Kalesse, E. Prusov, G. Höfle, P. Washausen & K. Gerth, Second Public Retreat, HZI Grad School in Hahnenklee (Niedersachsen, Deutschland)

Studies towards the total synthesis of Sorangiolid A.